



# **Tres experiencias en Investigación y Vigilancia Epidemiológica no convencional. Fronteras y direcciones**

Tesis doctoral realizada por  
**D. Enrique Alcalde Cabero**

Dirección de  
**Dr. D. Jesús de Pedro Cuesta**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

2017



El Dr. Jesús de Pedro Cuesta, director de la tesis doctoral y Jefe del Área de Epidemiología Aplicada del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

**INFORMA:**

Que D. Enrique Alcalde Cabero ha realizado bajo su dirección el estudio titulado *“Tres experiencias en Investigación y Vigilancia Epidemiológica no convencional. Fronteras y direcciones”*. Es un trabajo original, rigurosamente realizado y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 11 de mayo de 2017.

Fdo. Dr. Jesús de Pedro Cuesta

A mis padres y hermanos

# Resumen

**Introducción:** Las relaciones temporales o entre contenidos de las tareas de vigilancia epidemiológica e investigación, así como su origen, son mal conocidas. En esta tesis se analizan las mismas a partir de tres ejemplos bien documentados y de reconocido interés en salud pública definidos por la problemática que abordan: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe), Síndrome de Guillain-Barré (SGB) y Esclerosis Múltiple (EM).

**Objetivos:** Los objetivos específicos de esta tesis son: 1) Cuantificar un posible riesgo ocupacional de ECJe en personal sanitario. 2) Determinar el riesgo para SGB de la vacuna antigripal A(H1N1) en adultos. 3) Iniciar la evaluación de posibles problemas de salud que afectan a enfermos con EM o a la población en riesgo, que pudieran justificar el diseño de herramientas de vigilancia o monitorización.

El objetivo general de este trabajo es caracterizar las relaciones entre las tareas de vigilancia y de investigación implicadas en actividades del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) en ECJe, SGB y EM.

**Métodos:** En el caso de la ECJe planteado a partir de la notificación de un caso en un neuropatólogo español se solicitaron datos sobre casos registrados en patólogos desde 1996 de 22 países en la red de vigilancia EuroCJD, así como experiencia de cada registro en casos de médicos y técnicos de laboratorio. Cinco países proporcionaron datos sobre profesiones sanitarias en series de casos y controles que se compararon con regresión logística. Finalmente se revisó literatura de ECJe en personal sanitario desde 1989 a 2011.

La red existente para vigilancia de SGB desde 2004 se reactivó en agosto 2009 iniciándose un periodo de notificación basado en aportaciones de 11 hospitales a partir de noviembre de 2009 y retrospectivamente en ese año. El cuestionario de notificación se modificó para incluir vacunaciones antigripales y de otro tipo en los 60 días previos al comienzo de síntomas. Los casos con antecedentes claros se analizaron completando el lugar y tipo de vacunación entre otros datos. La incidencia durante 2009-2011 se comparó con la basal. El estudio se completó con una revisión de altas hospitalarias con CIE9-MC 357.0 durante el periodo 2009-2011 en todo el país.

La metodología de captura-recaptura (C-RC) se aplicó a una serie de casos prevalentes de EM y a otra de incidentes en el periodo 1998-2007 en una población del norte de Lisboa, atendida por tres centros de atención primaria y el hospital de Santa María, haciendo énfasis sobre el signo de dependencia, corrección por edad y C-RC e impacto de éstas en las medidas de incidencia. Independientemente, se llevó a cabo una revisión sistemática de las incidencias publicadas de EM en poblaciones de Área Económica Europea durante el periodo 1965-2012, seleccionándose finalmente 11 estudios para comparaciones de incidencia etarias y 23 estudios para análisis de tendencias temporales.

Utilizando la propuesta sugerida por M. Catchpole et al. se intentó identificar el predominio de características investigadoras respecto a las de la vigilancia epidemiológica en los estudios de esta tesis.

**Resultados:** De entre 8.321 casos de ECJ, 202 eran profesionales sanitarios, 65 (33%) médicos de especialidades muy diversas. De la serie de casos en cinco países (4.949), el porcentaje de médicos y dentistas ( $34/4.949=0,7\%$ ) era similar al encontrado entre casos y controles  $15/2.968=0,5\%$ . La revisión de literatura arrojó 12 estudios con 66 profesionales sanitarios, 8 médicos afectados por ECJ y un sobriesgo de 4,6 (12-17,6) para trabajadores en consultas médicas en el único estudio de caso-control.

En cuanto a SGB se confirmó el diagnóstico en 138 de 148 pacientes notificados y en 3 de Síndrome de Miller-Fisher (SMF), 83 casos, el 57% de 141, cumplían criterios de Brighton nivel 1. En las 6 semanas previas al inicio de síntomas, siete pacientes recibieron vacuna antigripal, en todos los casos distinta a la pandémica monovalente. La incidencia anual en mayores de 20 años durante el periodo de vigilancia, sobre un denominador de 4,7 millones de personas-año, fue de 1,20 por 100.000 en hombres y 0,81 en mujeres, creciendo con la edad. En el análisis de altas hospitalarias, las incidencia mensuales calculadas sobre 2.383 pacientes (con código 357.0) admitidos en todo el país entre 2009-2011 (193 provenientes de los centros pertenecientes a la red) eran más altas que la de los casos notificados pero no en el periodo de la campaña de vacunación masiva contra A(H1N1) de diciembre 2009 a marzo 2010.

En lo referente a EM la corrección mediante C-RC con datos prevalentes tuvo un impacto máximo, con un incremento de 110%, a edades de 50-59 años, siendo evidente para todos los grupos una dependencia negativa. La incidencia cruda en el periodo 1998-2007 fue de 3,16 por 100.000 personas-año con un pico e impacto máximo del

método de C-RC en el grupo de 35-44 años, ascendiendo de 9,66 a 15,46. La dependencia de fuentes fue negativa. El perfil de la curva por edades difería de los estudios europeos más recientes. En la serie de datos europea se observaron diferencias de hasta 7 en riesgo relativo en comparación con el estudio de Lorraine, oscilando entre 1,39 (1,01-1,91) en Catania y en las Antillas Francesas de 0,20 (0,16-0,29), siendo mayor en mujeres e incrementándose un 9% anual en ambos sexos, mostrando un patrón norte-sur. Durante los periodos de estudio la incidencia aumentó en países nórdicos en la década de los 80, en poblaciones francesas e italianas en las décadas de los 80 y 90 y en poblaciones griegas y franco-caribeñas en los 90 y posteriores.

Teniendo en cuenta la satisfacción de ocho criterios para caracterizar los estudios de esta tesis como vigilancia o investigación, parecía predominar la vigilancia 7/8 vs 6/8 en ECJe, la investigación 5/8 vs 3/8 en EM y estando equilibradas 6/8 vs 6/8 en SGB.

**Conclusiones:** Este análisis no apoya la existencia de un exceso de riesgo ocupacional de ECJe para profesiones sanitarias y en particular para ciertas especialidades médicas. Ello no excluye que en algunas profesiones, en las que se ejerce un contacto directo con tejidos de alta infectividad para humanos, pueda existir un sobre-riesgo.

La existencia de casos de SGB asociados a las inmunizaciones con la vacuna monovalente A(H1N1)pdm09 o trivalentes en 2010-2011 es altamente improbable.

La incidencia de EM en Lisboa-Norte es discretamente inferior a la proporcionada en estudios de poblaciones europeas. Las técnicas de C-RC, que deberían ser utilizadas con cautela, sugieren infraestimaciones relacionadas con la búsqueda de casos.

El aumento de la incidencia de EM observada en poblaciones del área económica europea no está restringido a mujeres y sugiere relación con las mejoras diagnósticas. Existen múltiples razones para considerar la necesidad de la monitorización de la incidencia de EM y vigilar el estado de salud de estas poblaciones.

En las actividades de salud pública relacionadas con los sistemas de vigilancia considerados, la presencia de investigación posterior, simultánea o previa, es sistemática. La actividad en ECJ surge de la vigilancia establecida, la de EM de la investigación y la de SGB se impulsa desde los dos ámbitos.

# Lista de abreviaturas

AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIBERNED	Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas
CIE9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 9, Modificación Clínica
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
C-RC	Captura-Recaptura
CS	Centros de Salud
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
ECJe	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica
ECJi	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica
ECTRIMS	Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación de Esclerosis Múltiple
EDAD	Encuesta sobre Discapacidades, Autonomía personal y situaciones de Dependencia
EEA	Área Económica Europea
EEB	Encefalopatía Espongiforme Bovina
EETH	Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria
EMRR	Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente
ENSE	Encuesta Nacional de Salud de España
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EuroCJD	Red Europea de Vigilancia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
GGI	Gammaglobulina Intravenosa
HSM	Hospital Santa María
HTA	Hipertensión arterial
IG-ITR	Infección Gripal o de las vías Respiratorias
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
ITANG	Italian Network for the study of GBS
ITG	Infección del Tracto Gastrointestinal

NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PFA	Parálisis Flácida Aguda
PrP	Proteína Priónica
RR	Riesgo Relativo
SEN	Sociedad Española de Neurología
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SMF	Síndrome de Miller-Fisher
VAESCO	Vaccine Adverse Events Surveillance and Communication
VAET	Vacuna Antigripal Estacional Trivalente
vECJ	Variante de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob



# Índice

<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1. Planes de prevención de enfermedades crónicas y trastornos del sistema nervioso .....	1
1.2. El marco de vigilancia de ECJ, SGB Y EM .....	3
1.2.1. ECJ y riesgo ocupacional .....	3
1.2.2. SGB y vacuna antigripal A(H1N1) .....	5
1.2.3. EM y posible necesidad de la monitorización/vigilancia epidemiológica .....	8
1.3. Relaciones entre vigilancia, investigación y otras actividades en ese contexto .....	9
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Métodos .....</b>	<b>19</b>
3.1. ECJ y riesgo ocupacional .....	19
3.1.1. Ocupaciones sanitarias en casos, no casos y controles en la red EuroCJD .....	19
3.1.2. Revisiones de literatura .....	20
3.2. SGB y vacuna antigripal A(H1N1) .....	21
3.2.1. Sistema de vigilancia .....	21
3.2.2. Campañas de vacunación A(H1N1) .....	25
3.3. EM y posible necesidad de la monitorización/vigilancia epidemiológica .....	26
3.3.1. El método de Captura-Recaptura .....	26
3.3.2. El marco de la monitorización de incidencias .....	28
3.3.3. Una experiencia reciente en población portuguesa .....	31

3.4. Vigilancia vs investigación: contenidos y relaciones .....	33
<b>4. Resultados .....</b>	<b>37</b>
4.1. ECJ y riesgo ocupacional .....	37
4.1.1. Datos individualizados sobre ocupación de los grupos nacionales de vigilancia de ECJ .....	37
4.1.2. Revisión de literatura .....	39
4.2. SGB y vacuna antigripal A(H1N1) .....	41
4.3. EM y posible necesidad de la monitorización/vigilancia epidemiológica .....	47
4.3.1. Revisión de incidencias.....	47
4.3.2. Captura-recaptura con serie de datos prevalentes .....	60
4.3.3. Incidencia bruta y ajustada por edad y captura-recaptura.....	62
4.4. Vigilancia vs investigación.....	67
<b>5. Discusión .....</b>	<b>73</b>
5.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob .....	74
5.2. Síndrome de Guillain-Barré .....	77
5.2.1. Naturaleza de la vigilancia SGB .....	77
5.2.2. Interpretación de los hallazgos en SGB post-vacunal.....	78
5.2.3. Perspectivas de futuro en vigilancia del SGB.....	80
5.3. Esclerosis Múltiple .....	81
5.3.1. Marco de trabajo en EM .....	81
5.3.2. Operatividad e implicaciones del método de captura-recaptura en Lisboa-norte.....	82
5.3.3. Monitorización de la incidencia.....	83
5.3.4. Otros posibles aspectos en la vigilancia en EM.....	84
5.3.5. Puesta en marcha de una posible vigilancia de EM.....	85

5.4. Vigilancia vs investigación .....	87
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>93</b>
<b>7. Agradecimientos.....</b>	<b>97</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>101</b>
<b>A. ANEXOS .....</b>	<b>115</b>

# Índice de Tablas

Tabla 1. Componentes estructurales y funcionales de un sistema piloto de vigilancia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) en España, adaptada de Cuadrado et al. [44].....	22
Tabla 2. Criterios para la evaluación de la naturaleza de una actividad en Salud Pública .....	33
Tabla 3. Perfil ocupacional de casos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) notificados por la Red Europea de Vigilancia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (EuroCJD), 1965-2010.....	38
Tabla 4. Perfil ocupacional de los no-casos o controles notificados por la Red Europea de Vigilancia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (EuroCJD), 1980-2009 (n=2.968).....	39
Tabla 5. Informes de casos de ECJe en profesionales sanitarios obtenidos en la revisión bibliográfica, 1979 a 1 de octubre de 2011 .....	40
Tabla 6. Incidencia observada de SGB por 100.000 personas-año en 2009-2011 para una población de 4,68 millones bajo vigilancia por una red de neurólogos.....	43
Tabla 7. Red de neurólogos: datos demográficos y clínicos de los siete pacientes de SGB con vacunación antigripal en los 42 días previos al inicio de síntomas .....	45
Tabla 8. Caracterización epidemiológica de los estudios seleccionados.....	48
Tabla 9. Datos seleccionados de estudios con información disponible de incidencia por edad y sexo por periodo de inicio clínico en las poblaciones del área económica europea (EEA) .....	53
Tabla 10. Resultados de los modelos log-lineales (función binomial), OR e IC-95% .....	57
Tabla 11. Distribución por edad de pacientes prevalentes de EM: casos observados (CO) y casos estimados (CE) así como porcentaje de exhaustividad .....	61

Tabla 12. Población media y tiempo a riesgo durante el periodo de incidencia (1998-2007), así como tasas de incidencia brutas y ajustadas por grupos de edad.....	63
Tabla 13. Distribución por edad de pacientes incidentes de EM en 1998-2007: casos observados (CO) y casos estimados (CE) así como porcentaje de exhaustividad.....	66
Tabla 14. Puntuaciones obtenidas para cada criterio de evaluación de una actividad en Salud Pública .....	68
Tabla 15. Resumen de los principales resultados de los estudios epidemiológicos analíticos en ocupación y ECJe .....	75
Tabla 16. Naturaleza de los ítems de la propuesta de Catchpole .....	88

# Índice de Figuras

Figura 1. Funciones y servicios de la Salud Pública.....	11
Figura 2. Distribución geográfica de las ciudades donde los hospitales de estudio proporcionaron información sobre síndrome de Guillain-Barré.....	23
Figura 4. Localización geográfica de las poblaciones a estudio dentro del área norte de Lisboa.....	27
Figura 5. Esquema metodológico y ejemplo de cálculos de la corrección por C-RC, exhaustividad e independencia de fuentes.....	28
Figura 6. Diagrama de flujo de los estudios seleccionados .....	29
Figura 7. Distribución geográfica de los estudios de EM incluidos para el análisis de incidencia por edad y en el de tendencias temporales .....	30
Figura 8. Número anual casos con inicio de síntomas de EM o diagnóstico para 106 casos que cumplen criterios diagnósticos entre la población seleccionada desde 1978 a 2012 .....	32
Figura 9. Incidencia predicha de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) con región de incidencia con sus límites de confianza al 95%; incidencia mensual observada de SGB entre la población a vigilancia por la red de neurólogos durante el periodo 2009-2010; campañas de vacunación antigripal estacional y A(H1N1), así como periodos de campañas de vacunación estacional, antecedentes clínicos e inicio de síntomas de SGB en pacientes vacunados en los 42 días antes de inicio de síntomas; incidencia mensual de SGB durante el periodo de vigilancia en pacientes hospitalizados mayores de 20 años en toda España.....	46
Figura 10. Incidencias por edad y sexo de los estudios seleccionados.....	55
Figura 11. Tendencias temporales de las incidencias de EM en las siguientes poblaciones EEA: Nórdicos; Italianos, griegos y franceses caribeños; franceses continentales y españoles .....	58
Figura 12. Distribución de los pacientes de EM con inicio de síntomas en el periodo 1998-2007, por fuente principal, distrito de atención primaria (Odivelas, Benfica y Pontinha) y Hospital Santa María.....	62

Figura 13. Cálculo de la corrección por C-RC, exhaustividad y dependencia de las fuentes en pacientes incidentes de EM durante el periodo 1998-2007 .....	64
Figura 14. Incidencias de EM específicas por edad de los estudios seleccionados, incluyendo las observadas en el norte de Lisboa antes y después de la corrección por captura-recaptura.....	67
Figura 15. Esquema temporal de producción de artículos y relación con el sistema sanitario .....	73

# INTRODUCCIÓN



# 1. Introducción

Esta tesis se desenvuelve en el espacio de las relaciones entre vigilancia e investigación, apoyándose en tres ejemplos bien documentados relativos a enfermedades de reconocido interés en salud pública: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), Síndrome de Guillain-Barré (SGB) y Esclerosis Múltiple (EM). Esta restricción no está libre de penalizaciones. Las tres son enfermedades neurológicas y relativamente poco frecuentes, cubren un espacio que abarca desde las patologías sub-agudas (SGB) a las crónicas, desde las transmisibles a las genéticas o de causa desconocida y las condiciones que justifican su vigilancia varían desde las más puramente locales o imprevistas a las de interés global, es decir, internacional. Por todo ello, antes de plantear objetivos generales y los de cada componente de la misma, es necesario revisar ciertos conceptos de salud pública y enmarcar este trabajo. Los tres componentes se han desarrollado en un periodo al que Davies et al. [1] denominan como la cuarta fase de desarrollo (correspondiente a la última mitad del siglo pasado y comienzo del actual) de la salud pública y que se caracterizaría por estar fundamentada en la consideración de los factores de riesgo y estilos de vida como punto central de atención. Si bien Davies et al. proponen un debate sobre un quinto estadio de la salud pública basado esencialmente en la promoción de conductas saludables y políticas ambientales restrictivas, de especial valor aunque no explícito en prevención de las enfermedades crónicas, el espacio arriba referido (relaciones entre vigilancia e investigación) deberá formar parte acompañante, necesariamente, del desarrollo de la salud pública en el siglo actual.

## 1.1. Planes de prevención de enfermedades crónicas y trastornos del sistema nervioso

Las enfermedades crónicas, término aquí hecho equivalente al de no-transmisibles, han adquirido una importancia creciente por el impacto en salud que originan a nivel individual, social y de los servicios sanitarios [2]. Dentro de éstas, y aunque muchas enfermedades crónicas son susceptibles de prevención, las que afectan fundamentalmente al sistema nervioso constituyen quizás un paradigma de la enfermedad crónica progresiva discapacitante, a menudo ligada a la edad. Algunos autores argumentan que una estrategia de prevención requiere identificación,

priorización y aplicación de las intervenciones coste-efectivas para cada estadio del curso vital, de los que se identifican cuatro, materno-infantil, jóvenes, adultos y mayores [3]. La prevención de las enfermedades crónicas en el contexto del curso vital supone el diseño de actuaciones individuales y comunitarias cubriendo los factores de riesgo que tengan mayor significación en los diversos estadios arriba referidos, por ejemplo mediante inmunizaciones y salud reproductiva en el materno-infantil, control del consumo de tabaco en los jóvenes, etc.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto que la vigilancia de salud pública en el terreno de las enfermedades crónicas incluya diversas patologías y factores de riesgo (hipertensión arterial, consumo de tabaco, inactividad física, régimen alimentario, consumo excesivo de alcohol, sobrepeso/obesidad, diabetes). En algunos países como Canadá, el plan de prevención de enfermedades crónicas incorpora apartados específicos para factores de riesgo (los arriba citados) y enfermedades (cáncer, enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial (HTA) e ictus), enfermedades respiratorias crónicas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y apnea del sueño), diabetes, enfermedades mentales, enfermedades del sistema nervioso y enfermedades músculo-esqueléticas (artritis y osteoporosis)). Sin embargo la estadística publicada sobre vigilancia de enfermedades crónicas incluye sólo asma, EPOC, diabetes, HTA, enfermedad mental y trastorno del estado de ánimo/ansiedad [4] pero no las enfermedades del sistema nervioso. La OMS ha planteado estrategias diversas en este terreno. Por ejemplo, iniciativas de vigilancia de traumatismos [5]. En la actualidad su interés en factores de riesgo y de enfermedades crónicas queda explícito de manera pragmática en la propuesta de utilización de instrumentos para la vigilancia *stepwise* (cuestionarios, mediciones físicas y mediciones bioquímicas) de los factores de riesgo cardiovascular y de la incidencia de ictus [6]. Una breve excursión por páginas web sobre enfermedades crónicas de diversos países (España, Francia, Reino Unido, etc.), muestra que los espacios para prevención de enfermedades crónicas se reducen a los de los factores de riesgo arriba citados y a la vigilancia de las enfermedades crónicas más frecuentes.

## **1.2. El marco de vigilancia de ECJ, SGB Y EM**

La vigilancia y las demandas de investigación que se plantean en ECJ, SGB y EM objeto de este trabajo son muy diferentes y se describen brevemente a continuación [7-11] (Véase Anexos 1-5, respectivamente).

### **1.2.1. ECJ y riesgo ocupacional**

Las encefalopatías espongiformes constituyen un grupo de enfermedades transmisibles de baja incidencia caracterizadas por pérdida neuronal con depósitos de proteína priónica (PrP), espongiosis y gliosis, que se presentan en general con una demencia de evolución rápida y pronóstico siempre fatal [12].

Entre ellas destaca la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) de la que se conocen diversas formas según su origen. Así, se describieron formas de transmisión iatrogénica (ECJi), debidas a injertos de duramadre y a tratamientos con hormona de crecimiento o gonadotropinas procedentes de cadáveres humanos. Se dan también casos familiares, en los que la alteración del gen que expresa la isoforma anormal de la PrP o prion determina la aparición de la enfermedad. En las formas esporádicas (ECJe) se desconoce el origen o causas de la enfermedad, aunque aumentan las evidencias de que una parte constituye una infección nosocomial transmitida a través de instrumental quirúrgico y con gran latencia [13-15].

La vigilancia del ECJ surge inicialmente en el Reino Unido en 1990 como una propuesta del parlamento británico ante la posibilidad de que la encefalopatía espongiforme bovina (atribuida a un agente infeccioso priónico) presente desde 1985 pudiese atravesar la barrera de especie, ya comprobada en mamíferos, al humano. En 1995 se detectan en Reino Unido los primeros casos de una nueva forma, denominada variante de ECJ (vECJ), atribuidos a exposición alimentaria con motivo de la ingesta de carne de vacuno afectado por la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) que comenzó en 1985 [16]. Entre 1996 y 1998 se decide en muchos países europeos llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades. Más recientemente se han detectado en el Reino Unido varios casos de vECJ secundarios a transfusión

sanguínea, uno subclínico en un enfermo con hemofilia, de posible adquisición por factor de coagulación de origen humano [17;18]. En 2017 se confirmó el primer caso de vECJ en portadores de valina en el codón 129.

La publicación de los diez primeros casos en humanos en Reino Unido, y de ausencia de vECJ en Alemania, Francia, Holanda, Italia, es producto de un proyecto de investigación, una acción concertada de la Unión Europea [16]. La vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH) se desarrolla a partir de 1996 en una serie de países europeos asociados en el marco de acciones concertadas de investigación financiadas por la Unión Europea desconectadas, excepto en el Reino Unido, de las autoridades y sistemas oficiales de vigilancia generando diversas publicaciones científicas relacionadas con incidencias, validaciones de test diagnósticos, elaboración de criterios diagnósticos para la vigilancia, todo ello con objetivos bien definidos y conocimiento insuficiente de las enfermedades objeto de vigilancia.

En 1998 tras la puesta en marcha del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), la vigilancia de estas enfermedades se constituye como una de las redes prioritarias de vigilancia en la Unión Europea y foro científico de alcance mundial en el ámbito de los “países industrializados” (EuroCJD) produciendo diversas publicaciones [19-22]. A partir de 2000 y hasta la actualidad los objetivos oficiales de la vigilancia propuestos por el ECDC se restringen al campo de la variante de la ECJ [23]. En el periodo 1996-actualidad se han utilizado en España diversos protocolos de notificación, existiendo una lista de múltiples variables referidas a factores de riesgo (Anexo 6) y una encuesta especializada cuando el caso notificado cumpliera criterios de vECJ probable o confirmada (Anexo 7).

La aparición en España de un caso de ECJ esporádico en un patólogo en 2009 suscita la demanda de información sobre casos notificados con ECJe en profesionales de la salud, particularmente médicos, a todos los países que forman parte de la citada red, ya que los datos sobre ocupación no habían estado incluidos como variable en los protocolos de vigilancia de manera sistemática [24] (véase Anexo 6 y 7). Este hecho determinó la reconsideración de los factores ocupacionales en el ámbito sanitario como factor de riesgo para ECJe [7] retomando una discusión ya existente en la literatura pero escasamente investigada.

### 1.2.2. SGB y vacuna antigripal A(H1N1)

El Síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculopatía aguda autoinmune con síntomas principalmente motores, precedidos en dos tercios de los casos por una infección gripal o de las vías respiratorias (IG-ITR) o una infección del tracto gastrointestinal (ITG). El SGB presenta tasas de incidencia anuales de 10-20 por millón en los países industrializados. El tratamiento temprano con gammaglobulina administrada de manera intravenosa (GGI) disminuye la tasa de letalidad a un 5% o inferior. El curso monofásico muestra frecuentemente una remisión clínica incompleta como, por ejemplo, en un estudio de 2005 que describió que tras dos años de la aparición de la enfermedad casi la mitad de los pacientes tenían déficits y un 26% de pacientes eran dependientes en actividades de la vida diaria [25].

El SGB presenta brotes y aumentos anormales de la incidencia [26-34], de forma que algunos autores señalan la necesidad de llevar a cabo la vigilancia epidemiológica del mismo [35-37]. De forma excepcional, por ejemplo en Cuba, el SGB es una enfermedad de declaración obligatoria. Sin embargo, en general, la vigilancia del SGB se ha implementado sólo ocasionalmente, por ejemplo, tras la epidemia de SGB relacionada con la vacuna de la gripe en los años 1976-1977 en Estados Unidos [32] y, más recientemente, en Reino Unido [27] y en Suecia [38;39]. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, en muchos países, como parte de los programas de control de la poliomielitis, en la población menor o igual de 15 años se realiza actualmente vigilancia epidemiológica de las parálisis flácidas agudas (PFA), la mayoría de las cuales son SGB en este grupo de edad [40].

El desarrollo de la vigilancia epidemiológica del SGB sigue siendo un campo de trabajo mal definido. Incluso su utilidad como servicio de salud pública tiene todavía que ser demostrado. En Suecia, la vigilancia del SGB en el periodo del 1996-1997 no pudo generar ninguna medida preventiva, pero estableció unos valores de incidencia basal y una red de especialistas listos para trabajar a demanda ante la sospecha de una incidencia anormal [38]. La vigilancia epidemiológica podría tener que ser condicional a las necesidades específicas de la población y a sus circunstancias en situaciones críticas.

En los Estados Unidos se describieron asociaciones entre las vacunas antigripales en 1976 y de nuevo en 1992-1994 [41-43]. En 2004 se describió la estructura y funciones de un sistema piloto de vigilancia epidemiológica de SGB en España presentando los resultados para el periodo 1998-1999 (incluyendo los valores de incidencia) así como la predicción de valores umbrales para propósitos de vigilancia [44].

#### **1.2.2.1. Inmunizaciones para virus gripal A(H1N1)**

Este tema ha sido objeto de mayor investigación, particularmente después de los programas de vacunación en 2009-2010 de cara a la emergente pandemia del virus A(H1N1). Los diferentes enfoques utilizados en todo el mundo para evaluar el potencial sobre-riesgo asociado con la única vacunación con A(H1N1)pmd09 (en lo sucesivo vacuna monovalente A(H1N1)) o con la vacuna antigripal estacional trivalente (VAET) en 2009-2011 todavía proporcionan resultados discordantes con respecto a seguridad en lo referente a SGB.

La alerta mundial que planteó la disponibilidad de una vacuna antigripal frente a la pandemia frente al virus A(H1N1) en 2009 llevó a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a plantear al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) la puesta en marcha del sistema de vigilancia de SGB como posible efecto secundario de la misma, lo que se recoge en el artículo de Alcalde-Cabero et al. [8] incluido en esta tesis.

#### **1.2.2.2. Datos más recientes**

Con objeto de facilitar un marco de lectura adecuado de esta tesis, puede ser oportuno, con independencia de las implicaciones en la discusión de los resultados, tener en cuenta dos fenómenos de relevancia mundial en los efectos secundarios de esta vacunación A(H1N1) y en la epidemiología del SGB.

#### **1.2.2.2.1. Narcolepsia post-vacunal**

En los años 2011 y 2012, dos informes independientes elaborados a partir de los diagnósticos establecidos en los sistemas nacionales de salud de países nórdicos, informaron de la existencia de un sobre riesgo para narcolepsia en las cohortes de jóvenes inmunizados anti A(H1N1) [45;46].

Finlandia llevó a cabo la primera serie de estudios en Europa e informó en 2012 de un riesgo 12,7 veces mayor de narcolepsia, aparecida dentro de los 8 meses tras vacunación con Pandemrix en sujetos de entre 4 y 19 años de edad [45]. Además del aumento del riesgo de narcolepsia después de la vacunación en niños y adolescentes, los análisis finlandeses de los datos hospitalarios y de atención primaria también demostraron un incremento del riesgo de tres a cinco veces en personas de 20 a 64 años de edad que recibieron la misma vacuna [47]. La revisión de Ahmed et al. [48] sobre la asociación de narcolepsia en niños vacunados con Pandemrix [49] incluye pacientes de Suecia (4,2 casos por 100.000, notificado en 2011), Irlanda (5,8 casos por 100.000, notificado en 2012), Inglaterra (9,9 casos por 100.000, notificado en 2013), Noruega (10 casos por 100.000, notificado en 2013) y Francia (odds ratio (OR) de 6,5, notificado en 2013). Las estimaciones del riesgo atribuible a la vacuna en el Reino Unido y en los estudios finlandeses oscilan entre 1/16.000 dosis y 1/50.000 dosis [50], lo que hace que la narcolepsia asociada a la vacuna sea un efecto secundario muy raro [51].

#### **1.2.2.2.2. Infección por virus Zika y SGB**

El virus Zika es un flavivirus aislado desde 1947 del mosquito *Aedes* africano. La enfermedad en humanos se reconoció por primera vez en 1953. Desde entonces, estudios de seroprevalencia de anticuerpos contra el virus sugieren que la infección humana es frecuente en Uganda, Egipto, África del este y diversos países del extremo oriente. Los síntomas más frecuentes son leves:

- Fiebre moderada
- Exantema maculo-papular que se extiende frecuentemente desde la cara al resto del cuerpo

- Artritis o artralgia pasajera (principalmente articulaciones pequeñas de manos y pies)
- Hiperemia conjuntival o conjuntivitis bilateral y
- Síntomas inespecíficos como mialgia, cansancio y dolor de cabeza.

Se estima que la infección subclínica es tres veces mayor que la clínica.

En un brote en la polinesia francesa durante en el que se evaluó a 32.000 personas por sospecha de infección por Zika en 2013 y 2014 se describieron 38 casos de SGB [52]. Tras la descripción de varios casos de microcefalia en niños de embarazos con transmisión de Zika confirmada, la OMS recomienda la investigación de posibles relaciones causales entre infección por virus Zika y trastornos neurológicos [53].

### **1.2.3. EM y posible necesidad de la monitorización/vigilancia epidemiológica**

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica desmielinizante con episodios de empeoramiento frecuentes denotados como brotes o exacerbaciones de la EM que son característicos de la denominada forma recurrente-remitente (EMRR) y ausente en la forma menos común, la progresiva primaria (EMPP). A pesar de una intensa investigación durante décadas y una pronta identificación de los genes susceptibles [54], su etiología sigue siendo poco conocida, con más de 50 alelos identificados y una considerable proporción de ellos regulados por la vitamina D [55;56]. Los factores ambientales, probablemente actuando antes de la edad adulta, parecen estar también implicados, como lo reflejado por la cohorte de nacimiento y época del año de nacimiento [57;58], en los resultados seleccionados de estudios de gemelos [59] y el cambio de incidencia entre poblaciones que se cambian a entornos ambientales con riesgo diferente [60].

El debate más activo que rodea la epidemiología de la EM en el comienzo del milenio [61-63] tal vez se podría decir que se ha centrado en los aumentos relacionados con el tiempo en la incidencia de EM, ya sea verdadera o sólo aparente. Posteriormente y debido, además, a los posibles incidentes post-vacunación o efectos secundarios de las



terapias con inmunomoduladores, el interés en la monitorización de la incidencia de EM o la vigilancia gana un reconocimiento más amplio [64-68].

Sin embargo, existe una controversia sobre si este incremento es verdadero o debido al aumento de la detección de la enfermedad no diagnosticada anteriormente. Los cambios en los criterios diagnósticos (que son más sensibles ahora que en el pasado), el creciente papel de los neurólogos en el manejo de la enfermedad, el uso de técnicas más específicas de laboratorio y de imagen, y la aplicación de nuevas herramientas terapéuticas desconocidas hace sólo unos años, contribuyen a un mayor conocimiento de la enfermedad, tanto por parte de los profesionales sanitarios como por los pacientes.

En España, durante los últimos veinticinco años varios estudios han abordado el posible aumento de la incidencia pero es difícil resumir sus resultados debido a la variedad de los métodos, población, y distribución etaria. Recientemente, el Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación de Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) mostraba su preocupación por el hipotético aumento de la EM en España. La colaboración entre varios grupos en España involucrados en el estudio de cambios reales en la incidencia de EM podría contribuir a responder esta pregunta, a partir de la experiencia obtenida en tres artículos incluidos en esta tesis [9-11].

### **1.3. Relaciones entre vigilancia, investigación y otras actividades en ese contexto**

La vigilancia de la salud pública no consiste únicamente en la recogida de datos sino en la finalidad o intencionalidad con que se recoge cierta información [69]. El seguimiento de la salud de la población es un componente esencial en el desempeño eficaz de la salud pública. Con dichos datos se pueden realizar, entre otras cosas: la detección de tendencias y patrones, la identificación de brotes, el desarrollo y evaluación de intervenciones, el establecimiento de prioridades de investigación, etc. Por ejemplo, el sistema nacional electrónico de vigilancia del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [70] dispone de información precisa, completa y oportuna sobre enfermedades infecciosas procedente de instituciones locales y

nacionales. Sin embargo, para muchas enfermedades no-infecciosas, la vigilancia debe realizarse a través de distintas actividades de recopilación de datos, confiando en unos indicadores creados a partir de diferentes fuentes de información.

Incluso cuando la vigilancia no es el objetivo principal de la actividad, la recogida de esos datos puede dar información valiosa para fines de vigilancia cuando se adhiere a principios básicos para la vigilancia. Por ejemplo, los datos de salud recogidos con fines administrativos (p.ej. Medicare e ingresos hospitalarios) que cubren la mayoría de la población y son particularmente útiles para el seguimiento de tendencias y evaluación de la carga de enfermedad. Las encuestas de salud pueden ser una fuente muy rica de información cuando sean periódicas, estén basadas en la población y mantengan los estándares de evaluación a lo largo del tiempo. Ejemplos en España son la Encuesta Nacional de Salud (ENSE) o la Encuesta sobre Discapacidades, Autonomía personal y situaciones de Dependencia (EDAD) [71]. Los registros de enfermedades a menudo se establecen con fines de investigación o para el seguimiento de efectos adversos. Sin embargo, pueden proporcionar datos valiosos para fines de vigilancia. Incluso los registros hospitalarios pueden proporcionar datos de vigilancia cuando la población cubierta pueda estar definida o estimada.

Cuando no se dispone de datos para toda la población, los sistemas centinela de vigilancia pueden proporcionar información suficiente para tomar decisiones en salud pública o detección de tendencias [72]. El objetivo principal de la vigilancia centinela es obtener información oportuna sobre una enfermedad prevenible. La vigilancia centinela es muy importante cuando no hay sistemas de vigilancia disponibles. Las diferentes vigilancias centinela incluyen el seguimiento de eventos específicos en el ámbito clínico, informes de hospitales o redes que proporcionan información, así como programas de monitorización, cohortes y registros. Aunque los datos de estas fuentes no son representativos a nivel nacional, nos proporcionan una imagen detallada de la enfermedad y tendencias de los factores de riesgo en un área o subgrupo de la población definido.

La información de diversas fuentes de datos puede ser útil en actividades de la vigilancia de salud pública, aunque no provenga estrictamente del ámbito de la salud, cuando se refiere a clima, exposición ocupacional, riesgo ambiental, determinantes

sociales de salud, etc. variables que ayudan a entender el contexto en el que se desarrolla la enfermedad. Otra fuente de información de reciente utilización es la historia clínica electrónica, que tiene la posible capacidad de generar nuevos datos para el seguimiento de la salud de la población. Lo que hasta ahora se consideraba como datos clínicos, podría transformarse en datos de vigilancia a nivel poblacional.

Numerosas fuentes de información que se utilizan para la vigilancia de la salud pública también son la base para la investigación en salud pública (Figura 1) [73;74]. La vigilancia e investigación se distinguen por la finalidad de la recogida de los datos. La vigilancia se utiliza para recopilar datos y conocimiento que se pueden usar para identificar y controlar un problema de salud o mejorar un programa de salud pública o servicio, mientras que el propósito de la investigación es generar conocimiento generalizable. En algunos casos, las actividades de la vigilancia de la salud pública pueden servir como una fuente de búsqueda de casos para investigaciones futuras o pueden sugerir hipótesis o áreas de interés para una investigación más a fondo. Las actividades para recolección de datos originalmente diseñadas para investigación pueden servir como fuentes vitales de los datos de vigilancia. Aunque los propósitos son diferentes, la investigación en salud pública y la vigilancia en salud pública están estrechamente vinculados en la práctica de la salud pública y se basan en muchas de las mismas fuentes de datos y métodos.



Figura 1. Funciones y servicios de la Salud Pública

# OBJETIVOS

## 2. Objetivos

Los objetivos específicos de esta tesis son:

1. Cuantificar un posible riesgo ocupacional de ECJe en personal sanitario [7].
2. Determinar el riesgo para SGB de la vacuna antigripal A(H1N1) [8].
3. Iniciar la evaluación de posibles problemas de salud que afectan a enfermos con EM o a la población en riesgo que pudieran justificar el diseño de herramientas de vigilancia o monitorización [9-11].

El objetivo general de este trabajo es caracterizar las relaciones entre las tareas de vigilancia y de investigación implicadas en actividades del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) en ECJe, SGB y EM.

# MÉTODOS

## 3. Métodos

La metodología utilizada en los diferentes fragmentos de este trabajo está íntimamente relacionada con la naturaleza de cada uno de los mismos. Cuando el objetivo estaba relacionado con la aplicación de un sistema de vigilancia, la metodología, en buena parte, estaba ya prevista, adaptando algunos aspectos o estrategias a determinados propósitos. Cuando la posible vigilancia o monitorización era, en último término, la posible meta de la investigación, el método estuvo determinado por la naturaleza de alguna pregunta científica fundamental para el desarrollo de la salud pública.

### 3.1. ECJ y riesgo ocupacional

Los aspectos metodológicos más importantes descritos por Alcalde-Cabero et al. [7] en este terreno fueron dos: 1) una consulta a cada uno de los grupos nacionales de vigilancia de la red EuroCJD ampliada (incluye países miembros de la Unión Europea, otros europeos, asiáticos y del continente americano), y 2) revisiones de literatura.

#### 3.1.1. Ocupaciones sanitarias en casos, no casos y controles en la red EuroCJD

La información solicitada a los citados grupos incluía dos peticiones:

1) Datos registrados sobre casos de ECJ registrados en patólogos en activo o retirados desde 1996 en adelante referidos a diagnóstico, año de nacimiento y muerte, sexo y residencia, en el registro nacional pertinente de cada país de la red arriba citada.

2) Opiniones sobre el riesgo ocupacional y ECJ en médicos y técnicos de laboratorio de patología, en base a la experiencia del personal del registro.

El registro español de ECJ recibió respuesta de al menos una de las dos preguntas planteadas procedentes de 21 equipos nacionales de vigilancia. La cantidad de información fue diversa: en general, información que ya tenían registrada en sus

respectivos sistemas sobre la ocupación de los casos de ECJ, y algunos países también proporcionaron datos sobre ocupación o rama profesional en los que se descartó ECJ. Los datos recibidos fueron divididos en dos grupos para su posterior análisis, uno de ellos con casos de ECJe descritos en personal sanitario y otro con los casos de personal sanitario en los que se descartó ECJ.

#### **3.1.1.1. Casos notificados en profesionales sanitarios**

Veintidós países con datos disponibles de ocupación en sus registros enviaron información individualizada sobre médicos con ECJe probable o confirmada y a menudo otros tipos de ECJ. No disponiendo de una clasificación de ocupaciones estandarizada, las respuestas se asignaron en cada uno de los casos a una de las diversas categorías ocupacionales que frecuentemente coincidían con ocupaciones generales, por ejemplo de especialidad y tipo de actividad (clínica, administrativa, de laboratorio). En esos casos se seleccionó la categoría más implicada en el contacto directo con tejidos humanos o pacientes.

#### **3.1.1.2. Ocupaciones sanitarias en casos y controles**

Cinco países de la red EuroCJD; Alemania, España, Italia, Japón y Reino Unido, proporcionaron información publicada o no sobre personas con sospecha de ECJe finalmente clasificada como no caso y también en grupos control.

#### **3.1.2. Revisiones de literatura**

En un primer intento se trató de identificar documentos sobre ECJe en personal sanitario publicados como estudio de casos u obtenidos de estudios analíticos publicados en el periodo de 1 de enero de 1989 a 1 de octubre de 2011, a través de búsquedas introduciendo términos MeSH y Emtree específicos en MEDLINE y Embase respectivamente. Tras la aplicación de criterios de inclusión/exclusión a los títulos o abstracts de los 715 documentos, 44 fueron seleccionados para un análisis detallado.



### **3.1.2.1. ECJe en personal sanitario**

Tras examinar datos de cuatro informes de casos y dos estudios de caso-control que proporcionan información sobre ocupación sanitaria se obtuvo la serie de casos seleccionados como resultado de la revisión y completando con cinco estudios de casos y un caso-control procedentes de registros personales previos a 1989 se abordó el análisis final que se llevó a cabo sobre 12 artículos que incluían datos y número de profesionales sanitarios con ECJe.

### **3.1.2.2. Evaluación epidemiológica del riesgo ocupacional.**

De los 44 documentos seleccionados para revisión de texto, 40 cumplieron criterios de inclusión y siete proporcionaron datos útiles. Finalmente nueve documentos contenían datos sobre riesgos ocupacionales y cinco de ellos riesgo ocupacional sanitario tras exclusión de un estudio de pequeño tamaño. La evaluación del riesgo ocupacional sanitario se llevó a cabo con cuatro estudios de caso-control.

## **3.2. SGB y vacuna antigripal A(H1N1)**

Los detalles metodológicos se describen en Alcalde-Cabero et al. [8]. El sistema de vigilancia de SGB activo en el periodo 1998-1999 fue actualizado y reactivado de acuerdo con las expectativas de apertura de la campaña de vacunación.

### **3.2.1. Sistema de vigilancia**

En agosto de 2009 se contactó con los miembros de la red SGB y se les invitó a colaborar comunicando los cambios más importantes que hubieran tenido lugar desde 1998 en recursos humanos (personal implicado en la vigilancia o manejo del SGB), poblaciones de cobertura hospitalaria neurológica y hábitos en la remisión de enfermos con pérdida de fuerza o sospecha de SGB. De los 11 hospitales que pertenecían a la red de vigilancia se modificaron poblaciones en Bellvitge y Puerta de Hierro, el neurólogo responsable del hospital de la Paz había sido sustituido y el hospital de Cabueñes comunicó desde un principio la existencia de dificultades para notificar casos, por lo

que fue excluido de la red. La distribución geográfica de las ciudades de los hospitales que participaron se representan en la Figura 2. Las características del sistema de vigilancia incluyendo criterios diagnósticos [75;76] y bases para evaluación [77;78] se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Componentes estructurales y funcionales de un sistema piloto de vigilancia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) en España, adaptada de Cuadrado et al. [44]

Objetivos	-Identificación temprana de brotes de SGB o exceso de incidencia -Estimular la investigación epidemiológica etiológica			
Definición de caso	Síndrome de Guillain-Barré sospechoso o definitivo (criterios NINCDS [75])			
Estructura (componentes 1-4)	1. Red nacional de médicos hospitalarios	2. Unidad Central del Departamento de Neurología, HUPH y CNE (ISCIII)	3. Registro hospitalario de pacientes	4. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Tareas de los componentes 1-4	Comprobación y actualización del caso	Coordinación de la red de clínicos -Identificación de patrones temporo-espaciales -Notificación de brotes	Recogida periódica de datos	-Evaluación final -Medidas preventivas propuestas
	Recolección de datos etiológicos	Análisis etiológico		
Diagrama de flujo de información	<pre> graph LR     1 --&gt; 2     2 --&gt; 3     3 --&gt; 4     3 --&gt; 2           </pre>			
Base operativa	-Población bajo vigilancia: 3,9 millones de un total de 40 millones de residentes españoles -Niveles de notificación durante la evaluación: datos de la red de médicos y del registro de altas hospitalarias -Notificación de sospecha de SGB por fax o correo. Retraso máximo sin notificación, 1 mes			
Evaluación 1998-1999	-Sensibilidad: diagnósticos e informes de los clínicos frente a la vigilancia del registro basados en un diagnóstico validado -Aceptabilidad: por autoridades de salud pública, registros y clínicos -Flexibilidad -Representatividad -Puntualidad: tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del SGB y la presentación de informes a las autoridades, y el tiempo transcurrido entre la identificación del brote y la introducción de medidas de control			

NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; HUPH: Hospital Universitario Puerta de Hierro; CNE: Centro Nacional de Epidemiología

Las incidencias y umbrales del estudio piloto de 1998-1999 fueron consideradas válidas a pesar de los cambios en la constitución de la red y al posible impacto de la difusión de la gammaglobulina intravenosa como tratamiento temprano de SGB, incluso en casos leves (que pudieran haber resultado en un descenso de los ingresos). El estudio fue aprobado por el comité de ética del ISCIII, y la notificación prospectiva de casos empezó en septiembre de 2009 al CNE, aproximadamente un mes antes del comienzo

de la campaña de vacunación A(H1N1) pandémica, completándose la notificación retrospectiva de casos con inicio de síntomas durante todo el año 2009.



Figura 2. Distribución geográfica de las ciudades donde los hospitales de estudio proporcionaron información sobre síndrome de Guillain-Barré. El recuadro muestra las Islas Canarias. La figura está ligeramente modificada de Cuadrado et al. [44]. Copyright 2004, con permiso de Springer

**Formulario de notificación.** El formulario utilizado para el estudio piloto de validación se modificó ampliando la sección sobre vacunas y centro de vacunación. En él se solicitaban datos sobre inmunizaciones, incluyendo vacunas antigripales administradas durante los 60 días antes de la sospecha de SGB. Aquellas administradas durante las seis semanas antes del comienzo fueron consideradas como susceptibles de inclusión en el periodo de alto riesgo. En lo referente a otro tipo de vacunas, sólo se recogieron las administradas en el periodo de 30 días previo al comienzo clínico. La AEMPS en colaboración con otras autoridades sanitarias certificaron la marca, el centro de atención primaria y fecha de administración de la vacuna A(H1N1). Este formulario y otros materiales relacionados con la notificación se reproducen en los Anexos 8-12.

**Definición de caso.** Debiendo replicar los métodos del sistema de vigilancia original, cada caso de SGB se definió de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Cerebrovasculares, confirmándose dos meses tras la notificación en función de parámetros clínicos, neurofisiológicos o de líquido cefalorraquídeo. El síndrome de Miller-Fisher (SMF) se notificó de manera voluntaria. Al final del estudio de 36 meses los casos confirmados de SGB y notificados de SMF se reclasificaron utilizando los ya disponibles criterios de la colaboración Brighton en categorías específicas, confirmadas por los neurólogos notificantes.

Las notificaciones se recibían vía fax o por correo electrónico en el CNE, la AEMPS revisó la existencia de otros posibles casos de SGB notificados como reacciones adversas en el mismo distrito de atención primaria de cada uno de los casos filiados como post-vacunales.

**Análisis de datos.** La notificación de casos post-vacuna pandémica o una incidencia registrada excediendo el límite superior del intervalo de confianza del 95%, se consideraron señales de alarma. Varias veces en el periodo 2010-2011 se observaron tasas inferiores al límite inferior del intervalo de confianza, lo que determinó medidas orientadas a mejorar el sistema de vigilancia de la red.

A partir de 2013 se revisaron las altas hospitalarias de enfermos de más de 20 años ingresados durante el periodo 2009-2011 con diagnóstico principal al alta correspondiente al código 357.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 9, Modificación Clínica (CIE9-MC). El código se validó en el hospital Puerta de Hierro de Majadahonda. A continuación se estimó para cada centro, como índice de sensibilidad, el complementario de la tasa de falso negativo definida como la razón entre casos notificados y confirmados no registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), dividido por el total de casos notificados y confirmados. Las tasas de incidencia mensuales de los casos de SGB ingresados en los hospitales se superpusieron en el canal epidémico definido por los intervalos de confianza de las tasas esperadas en el grafico mencionado.

### 3.2.2. Campañas de vacunación A(H1N1)

El sistema de vigilancia de SGB cubrió cuatro programas de inmunización diferentes en cuanto a naturaleza biológica y tiempo de administración de las vacunas. Las campañas de vacunación antigripal en España se organizaron de forma que su puesta en práctica cubriera de la semana 40 a la 48 en los años 2009, 2010 y 2011.

#### **Vacunas durante el periodo de vigilancia**

**Estacional 2009.** La vacuna antigripal estacional administrada en 2009 estaba compuesta por las cepas A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007(H3N2) y B/Brisbane/60/2008 administrándose 10,2 millones de dosis.

**Estacionales 2010 y 2011.** Las campañas de vacunación estacional de 2010 y 2011 contenían las cepas A/California/7/2009 (H1N1), A(H1N1 y H3N2) y virus B administrándose 8,1 millones de dosis en cada campaña.

**Vacuna monovalente pandémica 2009-2010.** La campaña de vacunación con monovalente empezó a mediados de noviembre con 468.278 dosis semanales y finalizó en febrero de 2010 con 1.263 según información de la AEMPS. La exposición a la vacuna supuso la administración en algo más de 900.000 dosis en la segunda mitad de noviembre de 2009 y más de 600.000 en diciembre cayendo en enero en torno a las 100.000 dosis. La marca más utilizada fue la Pandemrix que contenía la cepa A/California/7/2009 (H1N1).

### **3.3. EM y posible necesidad de la monitorización/vigilancia epidemiológica**

Independientemente de las razones anteriormente expuestas para llevar a cabo la vigilancia de la EM o de aspectos relacionados con la EM, como por ejemplo los efectos secundarios de tratamiento de larga duración con inmunomoduladores, se han planteado fundamentalmente en las últimas dos décadas o el posible aumento de la incidencia, los aspectos metodológicos considerados en esta tesis son dos: 1) el papel que los estudios de captura-recaptura pueden suponer en la evaluación de la incidencia de EM [9;10] y 2) el establecimiento de un marco comparativo para la detección temprana de un posible aumento de incidencias en regiones donde fundamentalmente los clínicos europeos han planteado la existencia de este aumento [11].

#### **3.3.1. El método de Captura-Recaptura**

El ejercicio metodológico llevado a cabo en este estudio se basó en la aplicación de un formato específico del procedimiento de captura-recaptura (C-RC) a una serie de casos prevalentes obtenidos de tres centros de atención primaria de un área de salud de Lisboa y del departamento de neurología del hospital universitario de Santa María de Lisboa donde, desde hace años, funciona una unidad orientada hacia el estudio de la EM (Figura 3). Los enfermos que cumplían criterios diagnósticos de McDonald de 2001 a 31 de diciembre de 2009 fueron incluidos en el estudio. Los aspectos metodológicos más importantes fueron aquellos relacionados con el procedimiento de muestreo, aquí hecho equivalente al diseño de fuentes de datos originalmente incluyendo los médicos generalistas de los centros de salud, el hospital Santa María y algunos médicos de la práctica privada, que finalmente a efecto del análisis fueron reducidas a dos, el hospital Santa María (HSM) y los centros de salud (CS) donde se incluyeron los pacientes diagnosticados por los centros privados. La independencia de las fuentes se comprobó mediante test de significación estadística de las diferencias entre observados y esperados en centros de salud y hospital Santa María, calculando una tabla 2×2.

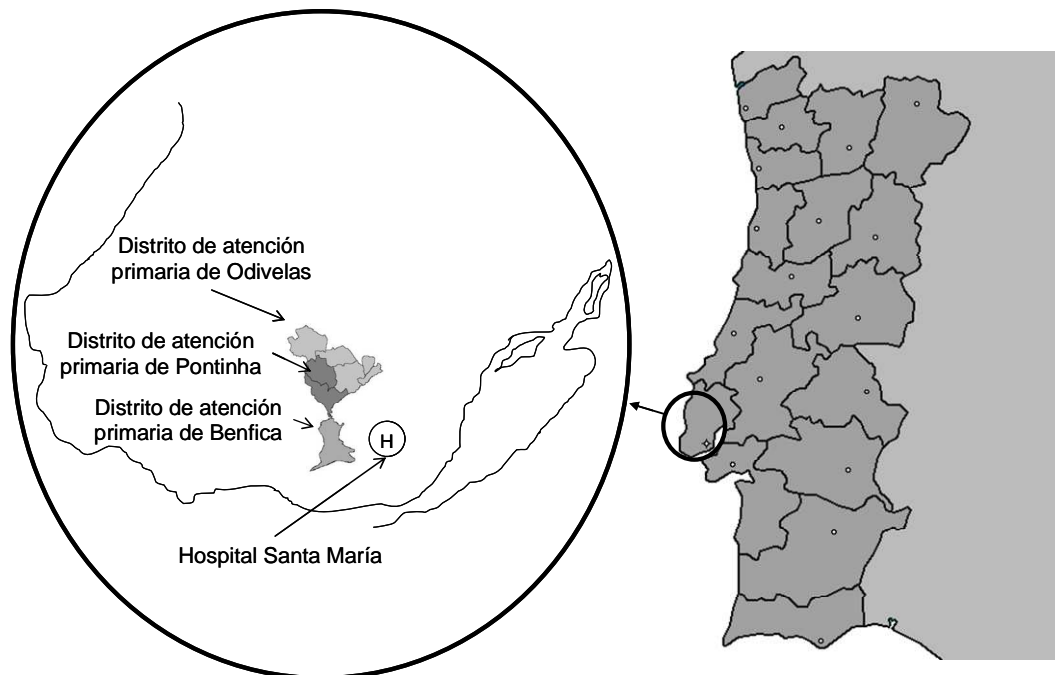


Figura 3. Localización geográfica de las poblaciones a estudio dentro del área norte de Lisboa

**Cálculo de medidas corregidas.** Para el cálculo de medidas corregidas y sus intervalos de confianza al 95%, se utilizó el método de captura-recaptura [79-83] para obtener el total de la población a estudio, así como para cada uno de los tres distritos de los centros de atención primaria y para el total de la población estratificada por grupos de edad definidos. El estimador empleado fue la modificación casi insesgada descrita por Chapman [79] y por Seber [82]; en la Figura 4 se muestra un ejemplo. Los intervalos de confianza se obtuvieron mediante el procedimiento de cálculo de la varianza propuesto por Ferrer-Evangelista et al. [84] y por Gallay et al [85]. Finalmente para las medidas corregidas obtenidas para los diferentes estratos de edad se ajustaron mediante el método directo tomando como población estándar la población europea proporcionada por Zivadinov et al [86].

		Fuente CSs		
		Sí	No	
Fuente HSM	Sí	a=28	b=38	$\hat{N} = \frac{(b+1)(c+1)}{(a+1)} - 1 = 133$
	No	c=29	x	$\hat{x} = \hat{N} - (a+b+c) = 38$
Exhaustividad (%)				
HSM	$S_{HSM} = \frac{a+b}{N} \cdot 100$	49,6%		
CSs	$S_{CSs} = \frac{a+c}{N} \cdot 100$	42,9%		
Ambos	$S_{Ambos} = \frac{a+b+c}{N} \cdot 100$	71,4%		
				$Var(\hat{N}) = \frac{(a+c+1)(a+b+1) \cdot c \cdot b}{(a+1)^2(a+2)}$
				$IC95\% = \hat{N} \pm 1,96 \sqrt{Var(\hat{N})}$

Fuente o dependencia de la fuente	HSM	CSs	Intersección observada	Intersección esperada con independencia	Signo de la dependencia
Probabilidad de la fuente	$P(HSM) = \frac{(a+b)}{(a+b+c)} = \frac{66}{95} = 0,69$	$P(CSs) = \frac{(a+c)}{(a+b+c)} = \frac{57}{95} = 0,60$	$P(HSM \cap CSs) = \frac{a}{(a+b+c)} = \frac{28}{95} = 0,29$	$P(HSM) \cdot P(CSs) = 0,69 \cdot 0,60 = 0,41$ $a_{esp} = 0,41 \cdot 95 = 39$	$0,29 - 0,41 < 0$ <b>Negativo</b>

Figura 4. Esquema metodológico y ejemplo de cálculos de la corrección por C-RC, exhaustividad e independencia de fuentes

### 3.3.2. El marco de la monitorización de incidencias

Para contextualizar la situación de la incidencia de EM en poblaciones del Área Económica Europea (EEA) se comenzó con una revisión de literatura desde el año 1965 hasta 2012 con el fin de identificar, tanto estudios que describen incidencias observadas en diferentes grupos de edad y sexo, como estudios que describen la situación a lo largo del tiempo. La revisión se completó con documentos personales proporcionados por diversos autores. En la Figura 5 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de documentos.



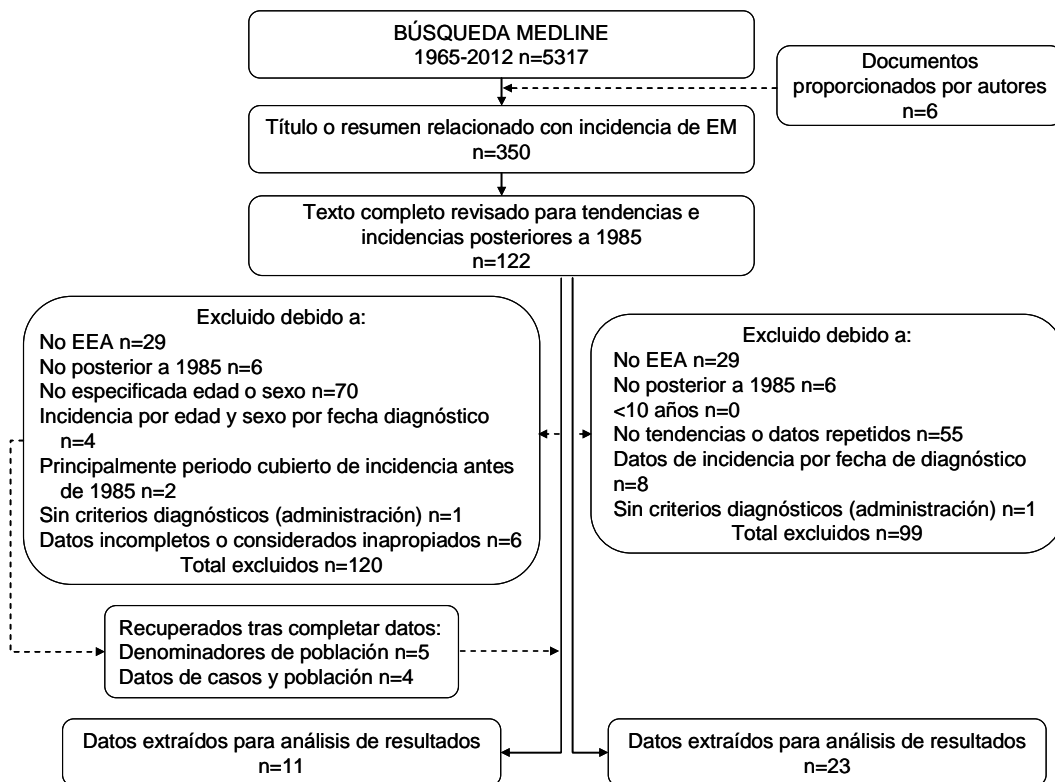


Figura 5. Diagrama de flujo de los estudios seleccionados

**Estudios de incidencia por grupos de edad y sexo.** Se aplicaron criterios de inclusión como 1) diagnóstico de EM con criterios explícitos, 2) periodo de incidencia (o al menos dos terceras partes del mismo) posterior a 1985 y 3) presencia de medidas específicas por grupos de edad y sexo.

La heterogeneidad de la información encontrada fue muy amplia debido a valores tomados de grafico [87-89], datos incompletos en grupos de jóvenes o muy mayores [90-95], errores en el cálculo de la tasa [96], grupos de edad muy amplios, truncados o no coincidentes [97-100] o periodos de incidencia demasiado prolongados que probablemente abarcan cambios en políticas de diagnóstico. Para completar información sobre poblaciones se extrajeron de páginas web oficiales y para datos con una nueva distribución por grupos de edad se contactó con los autores solicitándoles la información relativa a cada estudio en un formato homogéneo que se decidió previamente tras lo observado en el resto de estudios.

**Estudios de tendencia o cambios a largo del tiempo.** Los criterios de inclusión aplicados para la selección de este tipo de estudios fueron menos estrictos, dichos criterios fueron que al menos la duración del periodo a estudio fuera 10 años y posterior

a 1985, tuviera diagnóstico expresamente de EM y las medidas estuvieran basadas tanto en el inicio de síntomas como en fecha de diagnóstico.

La información de los documentos para este propósito fue suficiente y no hubo que solicitar a autores ni completar con otras fuentes, encontrándose datos anuales, quinquenales o superiores.

En la Figura 6 están representados geográficamente los estudios de EM que han sido incluidos en nuestro trabajo.

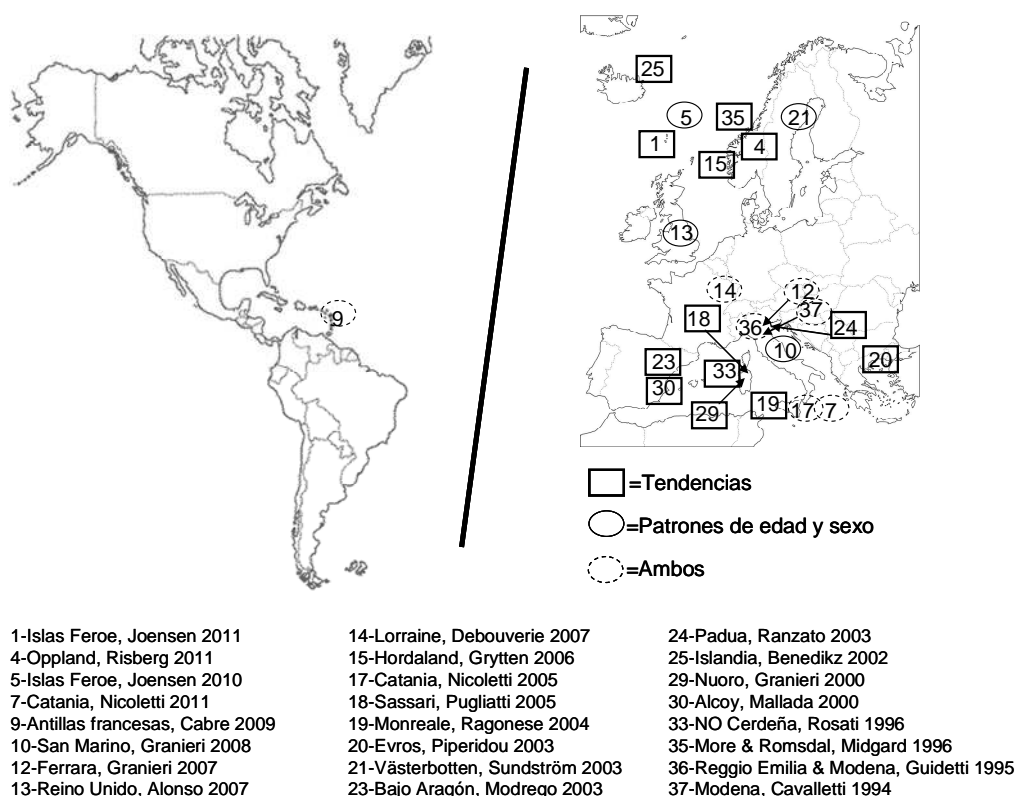


Figura 6. Distribución geográfica de los estudios de EM incluidos para el análisis de incidencia por edad y en el de tendencias temporales

### Cálculo y comparaciones de incidencias

**Estudios de incidencia por grupos de edad y sexo.** Se calcularon las incidencias ajustadas por edad y sexo para cada estudio con la población estándar europea. La razones Mujer/Hombre (M/H) se obtuvieron, en primer lugar mediante el número de casos y en segundo lugar del análisis estratificado mediante el estimador de Mantel-Haenszel (M/H-MH). En los estudios que no presentaban datos sobre retraso diagnóstico se calcularon a partir de la diferencia entre la media o mediana de edad de

inicio de síntomas y el diagnóstico para períodos ya sea de incidencia o de diagnóstico, siempre y cuando se dispusiera de dicha información.

Las razones de tasas de incidencia se obtuvieron a partir de modelos log-lineales utilizando la distribución binomial. Se realizaron cinco análisis utilizando modelos de Poisson. El núcleo del análisis se llevó a cabo mediante el ajuste de un modelo global, en el que las variables independientes fueron la edad, el sexo, el punto medio del período de estudio y categorías de certeza en criterios diagnósticos. A partir de modelos binomiales se obtuvieron las razones M/H. Se describió un cambio lineal en las tendencias temporales y latitud. Se realizaron también análisis por separado para poblaciones de: ambos sexos menores de 35 años; ambos sexos mayores de 35 años; hombres y mujeres mayores de 35 años. Los criterios diagnósticos se clasificaron en tres categorías. El punto medio del periodo de estudio, la latitud en grados y la razón M/H-MH obtenida anteriormente se introdujeron como variables continuas.

**Estudios de tendencia o cambios a largo del tiempo.** En el análisis se abordaron dos enfoques independientes, uno de ellos tendencias temporales a partir de 1985 donde se utilizaron los puntos medios basados en diez estudios y en el otro enfoque las procedentes de series temporales de estudios de incidencia tanto con datos crudos como ajustados por edad y sexo en periodos que abarcaban el año 1985 y posteriores.

### 3.3.3. Una experiencia reciente en población portuguesa

De forma simultánea al estudio en el Área Económica Europea se plateó el análisis de la situación de la incidencia de EM en una población portuguesa, la de tres distritos de salud de la zona norte de Lisboa. Para ello se realizó una búsqueda de casos en tres centros de atención primaria obteniendo la colaboración de 106 médicos. Una vez identificados los casos, un neurólogo obtuvo la confirmación diagnóstica aplicando los criterios de McDonald de 2001.

Paralelamente se realizó otra búsqueda en ese mismo periodo, en el departamento de neurología del Hospital Santa María (centro de referencia de esos tres centros de atención primaria), de los pacientes de EM de esos tres distritos mencionados,

encontrándose nuevos pacientes que no aparecían en las listas de los centros de atención primaria.

Se identificaron en total 112 pacientes de EM con comienzo de síntomas durante el periodo 1978-2012 desconociéndose para seis de ellos el año de inicio de síntomas. Debido a la dificultad de acceso a la información por diversos factores, en particular el cambio en el acceso al diagnóstico neurológico relacionado con la externalización/privatización de ciertos servicios hospitalarios relacionado con la crisis económica (véase Figura 7), se decidió enmarcar el estudio de incidencia al periodo de 10 años englobado entre 1998 y 2007 ya que los posibles casos de EM con inicio de síntomas en este periodo tenían una probabilidad más elevada de realización de una resonancia magnética, incorporando finalmente 62 pacientes a nuestro estudio.

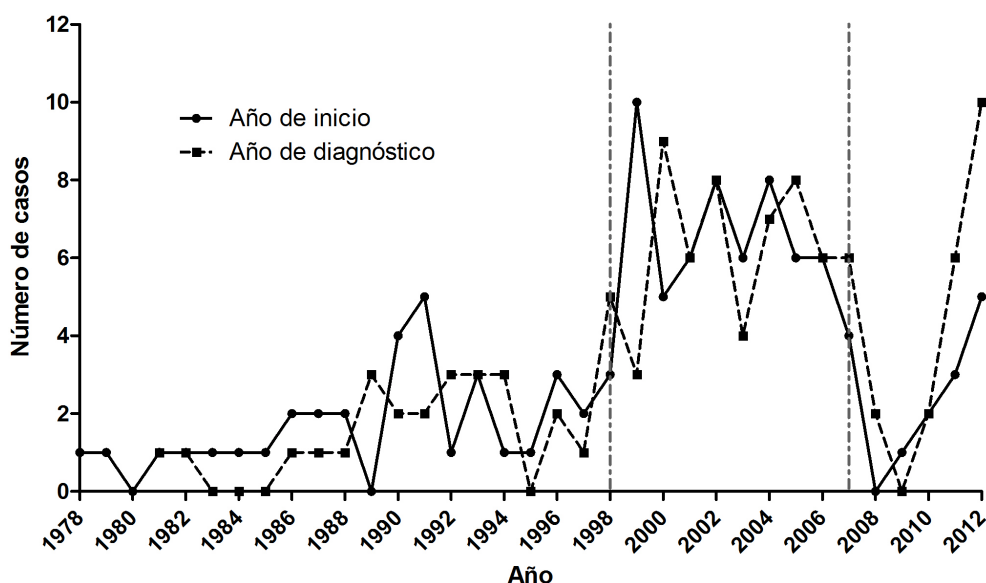


Figura 7. Resultado de la búsqueda de casos por año de inicio y diagnóstico. Número anual casos con inicio de síntomas de EM o diagnóstico para 106 casos que cumplen criterios diagnósticos entre la población seleccionada desde 1978 a 2012. El periodo de estudio, 1998-2007, está delimitado por las líneas verticales discontinuas

Las poblaciones empleadas para el cálculo de incidencias se obtuvieron del censo de 2001, valor muy cercano al punto medio del periodo a estudio, procedente de las áreas administrativas que contenían a la población y se ajustaban a los usuarios de centros de atención primaria situados en dichas áreas geográficas. La información sobre hombres y mujeres se obtuvo de las autoridades sanitarias y se distribuyó por grupos de edad según la distribución poblacional del censo 2001. Una vez completada la recogida de toda la información se aplicó la metodología descrita en la sección 3.3.1.

### 3.4. Vigilancia vs investigación: contenidos y relaciones

Independientemente de las características diferenciales, éticas, legales, etc. existentes entre la actividad de vigilancia e investigación, estas dos tareas podrían diferenciarse por la naturaleza de sus contenidos. Hasta ocho aspectos relativos al contenido predominante en el eje vigilancia e investigación de cada uno de los tres temas estudiados, ECJ, SGB y EM, fueron caracterizados de forma semi-cualitativa como presentes o ausentes utilizando la tabla del informe del ECDC inicialmente propuesto por el profesor Mike Catchpole [101]. Los criterios de valoración aparecen representados a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios para la evaluación de la naturaleza de una actividad en Salud Pública

VIGILANCIA	INVESTIGACIÓN
Puede contribuir al conocimiento (comprensión), pero sobre todo trata de la medida de lo ya conocido	Genera nuevo conocimiento (sobre lo que funciona y lo que no funciona)
Habitualmente no se basa en hipótesis específicas (a parte de la referida a posibles cambios de frecuencia o distribución del objeto de la vigilancia)	Se basa en una hipótesis
Nunca implica experimentos o asignación intencional de los sujetos a diferentes intervenciones	Puede implicar experimentos, nuevas intervenciones o asignación intencional de los sujetos a diferentes intervenciones
Rara vez esta basado en un tamaño de muestra científicamente definido	Se basa en un tamaño de muestra científicamente validado (no en el caso de estudios piloto)
El análisis estadístico suele limitarse a medidas sencillas de tendencia o distribución	El análisis estadístico de los datos se lleva a cabo en profundidad
Los resultados pueden ser generalizables	Los resultados son generalizables y por lo tanto susceptibles de publicación
La responsabilidad de la respuesta deberá estar siempre bien definida	La responsabilidad de la reacción ante los hallazgos no esta necesariamente definida
Los hallazgos pueden dar lugar a prácticas clínica o de salud pública establecidas	Los hallazgos pueden dar lugar a nuevas prácticas clínicas o de salud pública

# RESULTADOS

## 4. Resultados

### 4.1. ECJ y riesgo ocupacional

Estos resultados están descritos en detalle en Alcalde-Cabero et al. [7].

#### 4.1.1. Datos individualizados sobre ocupación de los grupos nacionales de vigilancia de ECJ

##### 4.1.1.1. Profesionales sanitarios en casos registrados con ECJe

En la Tabla 3 se muestran los 202 profesionales sanitarios de entre 8.321 casos de ECJe registrados en 21 países pertenecientes al consorcio EuroCJD ampliado que notificaron tras la solicitud de información. De ellos 65 (32%) eran médicos y 137 pertenecían a otro tipo de personal sanitario. Las especialidades fueron muy diversas, encontrándose entre las más frecuentes los médicos generalistas (n=9), cirujanos (n=7), internistas (n=7), dentistas (n=4), oftalmólogos (n=3) y patólogos (n=2). La proporción de médicos y dentistas entre todos los casos registrados fue de 65/8.321 (0,8%).

##### 4.1.1.2. Profesionales sanitarios en no-casos o controles

Cinco países (Alemania, España, Italia, Japón y Reino Unido) notificaron profesionales sanitarios entre los no-casos o controles, éstos se reflejan en la Tabla 4. De entre 83 trabajadores sanitarios, 15 eran médicos, de los cuales seis sin especialidad conocida y tres cirujanos. El porcentaje de médicos y dentistas en este grupo de países entre los casos de ECJ fue de 34/4.949 (0,7%), proporción muy similar a la encontrada en el grupo de controles 15/2.968 (0,5%).

Tabla 3. Perfil ocupacional de casos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) notificados por la Red Europea de Vigilancia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (EuroCJD), 1965-2010.

Número de casos de ECJe, por países <sup>a</sup> , en un periodo de tiempo específico																						
	AR	AU	AT	BE	CA	CY	DK	FR	DE	HU	IL	IT	JP	NL	PT	SK	SL	ES	SE	CH	UK	Total
Ocupación	1983-2009	1970-2008	1993-2008	1997-2009	1998-2009	1995-2009	1997-2009	1993-2008	1994-2007	1994-2009	1965-2007	1993-2008	1999-2009	1993-2008	1997-2009	1993-2010	1985-2009	1993-2009	1997-2007	1993-2009	1980-2009	
<b>Médicos o dentistas</b>																						
Cirujano cardiovascular	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Cirujano/Urólogo	1	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	2
Cirujano y neuropatólogo	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Traumatólogo/cirujano	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Oftalmólogo	0	0	0	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	-	0	0	3
Cirujano (sin especificar)	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0	1
Patólogo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Ayudante de neuropatólogo	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Médico forense	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Dentista	1	0	1	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	4
Traumatólogo	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Cirujano plástico	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0	1
Anatomía pediátrica	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	1
Cardiólogo	0	1	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Internista	0	0	2	-	-	-	-	-	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	-	0	0	7
Oncólogo clínico	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Toxicólogo	0	1	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Médico generalista	0	3	0	-	-	-	-	-	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1	-	0	1	9
Psiquiatra	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Pediatra	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Radiólogo	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	1
Científico	0	0	0	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Médico del sistema nacional	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	1
Medicina alternativa	0	0	0	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	2
Epidemiólogo	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0	1
Geriatra	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Virólogo	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Otro (sin especificar)	0	0	0	-	-	-	-	9	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4	-	0	0	17
<b>Número de casos de ECJe en médicos o dentistas</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>65</b>
<b>Otros profesionales sanitarios</b>																						
Técnico de laboratorio	0	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	1	1	1	-	0	0	-	-	-	2	5
Departamento de esterilización	0	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	-	0	0	-	-	-	0	1
Veterinario	1	-	0	-	-	-	-	-	-	1 <sup>b</sup>	0	1	0	0	-	0	0	-	-	-	0	3
Trabajador de hospital	1	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0	-	0	0	-	-	-	5	8
Otro	0	-	0	-	-	-	-	-	-	1 <sup>b</sup>	0	17	17	0	-	2	2	-	-	-	45	84
<b>Número de casos de ECJe en otros profesionales sanitarios</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>36</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>52</b>	<b>137</b>
<b>Número de casos de ECJe en todos los profesionales sanitarios</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>33</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>56</b>	<b>202</b>
<b>Número total de casos registrados<sup>c</sup> de ECJe</b>	<b>206<sup>d</sup></b>	<b>607</b>	<b>160<sup>e</sup></b>	<b>184<sup>f</sup></b>	<b>406<sup>f</sup></b>	<b>9<sup>f</sup></b>	<b>88<sup>f</sup></b>	<b>1.462</b>	<b>1.576</b>	<b>145</b>	<b>133</b>	<b>778<sup>dg</sup></b>	<b>955</b>	<b>253<sup>f</sup></b>	<b>93<sup>f</sup></b>	<b>58<sup>f</sup></b>	<b>38<sup>h</sup></b>	<b>813<sup>d</sup></b>	<b>163<sup>fh</sup></b>	<b>217<sup>f</sup></b>	<b>827<sup>g</sup></b>	<b>8.321<sup>c</sup></b>

AR=Argentina, AU=Australia, AT=Austria, BE=Bélgica, CA=Canadá, CY=Chipre, DK=Dinamarca, FR=Francia, DE=Alemania, HU=Hungría, IL=Israel, IT=Italia, JP=Japón, NL=Holanda, PT=Portugal, SK=Eslovaquia, SL=Eslovenia, ES=España, SE=Suecia, CH=Suiza, UK=Reino Unido  
ECJe: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Los guiones representan periodos y países de los que no se obtuvo información

<sup>a</sup>Notificaron que no existían casos polacos en patólogos, clínicos ni técnicos de servicios médicos (comunicación personal de Dr. J. Kulczycki, mayo 2009)./ <sup>b</sup>Los dos trabajadores sanitarios (no médicos) fueron ayudantes de patólogos./ <sup>c</sup>Los datos de países que notificaron únicamente la existencia o no de casos en patólogos (Bélgica, Canadá, Chipre, Dinamarca y Suecia) no se incluyeron en el número total./ <sup>d</sup>Casos confirmados o probables./ <sup>e</sup>Austria notificó 233 casos de ECJe durante 1969-2009 (excluido un caso de encefalopatía espongiforme transmisible genética), incluyendo datos sobre ocupación en 84 casos durante 1993-2008./ <sup>f</sup>Las muertes por ECJe se obtuvieron de la página web de EuroCJD [102] o número de ECJe registrado para categorías solicitadas./ <sup>g</sup>Casos de ECJe con únicamente datos sobre ocupación./ <sup>h</sup>Datos sobre ocupación no registrados.



Tabla 4. Perfil ocupacional de los no-casos o controles notificados por la Red Europea de Vigilancia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (EuroCJD), 1980-2009 (n=2.968)

Ocupación	Número de profesionales, por países, en un periodo de tiempo específico					Total
	DE	IT	JP	ES	UK	
	1994-2007	1993-2008	1999-2009	1993-2009	1980-2009	
<b>Médicos</b>						
Traumatólogo/cirujano	0	1	0	0	0	1
Cirujano (sin especificar)	0	1	0	0	1	2
Internista	0	1	0	0	0	1
Médico generalista	0	1	0	0	1	2
Psiquiatra	0	0	0	1	0	1
Pediatra	1	0	0	0	0	1
Científico	0	0	0	0	1	1
Otro (sin especificar)	6	0	0	0	0	6
<b>Número de médicos</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>15</b>
<b>Otros profesionales sanitarios</b>						
Técnico de laboratorio	-	2	-	-	5	7
Trabajador de hospital	-	1	-	-	13	14
Otro	-	10	-	-	34	44
<b>Número de otros profesionales sanitarios</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>52</b>	<b>68</b>
<b>Número de todos los profesionales sanitarios</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>55</b>	<b>83</b>
<b>Número total de no-casos o controles</b>	<b>1.061<sup>a</sup></b>	<b>656<sup>b</sup></b>	<b>268</b>	<b>167</b>	<b>816<sup>a,b</sup></b>	<b>2.968</b>

DE=Alemania, IT=Italia, JP=Japón, ES=España, UK=Reino Unido.

Los guiones representan periodo y países para los que no se obtuvo información.

<sup>a</sup>Controles de estudio casos-control propio.

<sup>b</sup>Únicamente personas con información sobre ocupación

Tras el análisis de los datos recogidos, los resultados sugerían ausencia de un exceso de riesgo de ECJe en profesionales sanitarios.

#### 4.1.2. Revisión de literatura

La revisión de literatura identificó 12 estudios (nueve informes de casos o serie de casos y tres estudios caso-control) en los que se incluían 66 profesionales sanitarios con ECJe, de los cuales al menos ocho de ellos eran médicos [103-114], sólo uno de los estudios de caso-control [113] proporcionaba información sobre la especialidad médica pero no del número de casos (Tabla 5).

Tabla 5. Informes de casos de ECJe en profesionales sanitarios obtenidos en la revisión bibliográfica, 1979 a 1 de octubre de 2011

Número de casos y profesión	Fuente
3 dentistas 1 neurocirujano 1 cirujano dental 6 enfermeras 1 auxiliar de enfermería	(Masters 1979) [107]
1 neurocirujano	(Schoene 1981) [111]
3 enfermeras 2 auxiliares de enfermería	(Brown 1987) [104]
1 técnico de histopatología	(Miller 1988) [108]
1 técnico de histopatología	(Sitwell 1988) [112]
1 médico 1 dentista 3 enfermeras tituladas 2 personas con escasa experiencia en enfermería	(Harries-Jones 1988) <sup>a</sup> [106]
1 patólogo	(Gorman 1992) [105]
1 internista, formado hace 30 años en patología	(Berger 1993) [103]
1 cirujano ortopédico, que presentaba antecedentes de contacto con ovejas y duramadre de origen humano 20-25 años antes de comienzo de síntomas	(Weber 1993) [114]
32 casos que incluían médicos, neuropatólogos, enfermeras, técnicos de laboratorio, dentistas y trabajadores de ambulancia	(Van Duijn 1998) <sup>a</sup> [113]
1 enfermera, servicio gastroenterología	(Nakamura 2000) <sup>a</sup> [110]
1 enfermera y 1 conductor de ambulancia sin mutación E200 2 enfermeras, 1 médico (dermatólogo) con mutación E200k con fenotipo clínico de ECJe 1 enfermera (de fuera de Eslovaquia, donde se notificaron los casos), con el genotipado no realizado	(Mitrova 2000) <sup>b</sup> [109]

<sup>a</sup>Descrito en estudios caso-control y, en general, cumpliendo criterios de ECJe probable o confirmado

<sup>b</sup>Las características clínicas, estudio genético o país de origen se realiza con frecuencia en los casos de Eslovaquia dado a la elevada incidencia de las formas genéticas e importancia del genotipado para la correcta clasificación de ECJ

Nueve estudios analíticos sobre riesgo ocupacional y ECJe se centraban en profesiones sanitarias y en las relacionadas con el contacto con animales; uno de ellos proporcionaba información detallada sobre otras ocupaciones [115]. El principal hallazgo encontrado en cinco de esos estudios analíticos es el sobre-riesgo en personal que trabajaba en consultas médicas estadounidenses, OR e IC-95% de 4,6 (1,2-17,6).

#### **4.2. SGB y vacuna antigripal A(H1N1)**

Véase las descripciones más completas en Alcalde-Cabero et al. [8].

Durante el período de vigilancia entre enero 2009 y diciembre 2011 se notificaron 148 pacientes con sospecha de SGB y su seguimiento. De éstos, 138 se confirmaron como casos de SGB y 3 de Síndrome de Miller-Fisher. En total se diagnosticaron 141 casos con los criterios de la National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) (edad al inicio, manifestaciones clínicas, pruebas complementarias) después de un seguimiento mínimo de un mes. Tras clasificar a los 141 pacientes según los criterios de Brighton, 81 cumplían criterios del nivel 1 (57%), 54 del nivel 2 (38%) y 5 del nivel 3 (4%). Un caso (0,7%) no pudo ser clasificado debido a la falta de acceso a los registros hospitalarios.

La edad media al inicio fue de 55,9 años (desviación estándar de 17,28 años). Ochenta y dos (58%) eran varones y 59 mujeres. 48 pacientes (36%) estaban encamados una semana después del inicio; 2 pacientes con importante comorbilidad murieron en la primera semana y 4 más tarde. Las formas atípicas que se incluyeron fueron: neuropatía aguda axonal desmielinizante (n=2) y SMF (n=3). De los 7 pacientes excluidos de los 148 notificados inicialmente, 3 tenían diagnósticos neurológicos alternativos: SGB crónico recurrente (n=1), polineuropatía desmielinizante predominantemente sensorial (n=1) y neuropatía axonal pura con reflejos miotáticos conservados (n=1). En otros 4 pacientes el diagnóstico de SGB permaneció dudoso o fue considerado improbable sin un diagnóstico alternativo. Noventa y dos casos tenían registrados antecedentes, tanto vacunaciones en el período de 60 días anterior al inicio clínico u otros antecedentes (principalmente infecciosos en los 30 días precedentes al inicio clínico). En 83 pacientes (59%) los antecedentes registrados fueron infecciosos. Diez pacientes recibieron vacuna

en los 60 días previos al inicio: dos de fiebre amarilla, rabia y hepatitis A y B; uno recibió la VAET 2010 ocho semanas antes de inicio de síntomas con una infección gastrointestinal en los 30 días previos al inicio clínico y; dentro de las 6 semanas previas al inicio, siete pacientes con SGB recibieron vacuna antigripal, distinta en todos los casos a la pandémica monovalente (más detallado a continuación).

La distribución de casos e incidencias por edad y sexo se muestra en la Tabla 6. La incidencia anual por 100.000 adultos fue 1,20 en hombres, 0,81 en mujeres y 1,00 en ambos sexos. La incidencia aumentó con la edad, especialmente en hombres, hasta el grupo de 70 a 79 años. El número anual de personas/año fue de 4,68 millones, es decir 18,5% mayor que la población del sistema de vigilancia de 1998-1999, 3,95 millones de personas/año, y representaba aproximadamente 1/8 de la población del país mayor o igual a 20 años (36,9 millones en 2010).

Entre 2009 y 2011 ingresaron 2.383 enfermos con código CIE9-MC 357.0 como diagnóstico principal en España. El número de pacientes registrados con SGB ingresados en los hospitales de la red durante los años 2009 a 2011 cuyo diagnóstico principal al alta fue SGB (codificado como 357.0) fue de 193, un 37% mayor que los 141 casos de SGB y SMF notificados y confirmados, con mucha variación en la incidencia entre centros. El valor predictivo positivo de los casos sospechosos o notificados fue 96% (IC-95%: 91%-98%).

El número de casos por centro oscilaba entre 4 en el Hospital General de Segovia y 29 en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela. La validación del código 357.0 de la CIE9-MC para el diagnóstico de SGB registrado en 17 pacientes del Hospital Puerta de Hierro en Majadahonda mostró que fue incorrecto en 3 casos, un 18%, que de hecho habían sido diagnosticados de polineuropatía axonal, evolución crónica de un SGB previo y polirradículo neuropatía no inflamatoria atribuible a otras causas. El valor predictivo positivo del código diagnóstico 357.0 fue del 82% (IC-95%: 57%-96%).

Tabla 6. Incidencia observada de SGB por 100.000 personas-año en 2009-2011 para una población de 4,68 millones bajo vigilancia por una red de neurólogos

Grupo de edad en años	Hombres				Mujeres				Total			
	Casos	Personas-año	Incidencia	IC 95%	Casos	Personas-año	Incidencia	IC 95%	Casos	Personas-año	Incidencia	IC 95%
20-29	6	1.232.652	0,49	(0,18-1,06)	5	1.224.264	0,41	(0,13-0,95)	11	2.456.916	0,45	(0,22-0,8)
30-39	12	1.607.871	0,75	(0,39-1,30)	11	1.560.600	0,70	(0,35-1,26)	23	3.168.471	0,73	(0,46-1,09)
40-49	14	1.350.147	1,04	(0,57-1,74)	7	1.354.077	0,52	(0,21-1,07)	21	2.704.224	0,78	(0,48-1,19)
50-59	10	991.665	1,01	(0,48-1,85)	15	1.045.449	1,43	(0,80-2,37)	25	2.037.114	1,23	(0,79-1,81)
60-69	17	783.156	2,17	(1,26-3,48)	7	845.904	0,83	(0,33-1,71)	24	1.629.060	1,47	(0,94-2,19)
70-79	14	569.067	2,46	(1,34-4,13)	12	712.188	1,68	(0,87-2,94)	26	1.281.255	2,03	(1,33-2,97)
80+	9	272.355	3,30	(1,51-6,27)	2	503.019	0,40	(0,05-1,44)	11	775.374	1,42	(0,71-2,54)
Total ≥20 años	82	6.806.913	1,20	(0,96-1,50)	59	7.245.501	0,81	(0,62-1,05)	141	14.052.414	1,00	(0,84-1,18)

SGB: Síndrome de Guillain-Barré

Los ocho pacientes que recibieron inmunización antigripal en los 60 días previos al inicio clínico fueron notificados por 3 centros pertenecientes a grandes o amplias regiones independientes (4 por el hospital de Santiago de Compostela, 2 por el hospital de Bellvitge y 2 por el hospital de La Paz de Madrid); los tres tenían grandes poblaciones adscritas. Siete de estos 8 casos, 3 del hospital de Santiago y 2 de cada uno de los otros dos centros, habían recibido la vacuna antigripal durante las 6 semanas previas. El paciente vacunado en las 7-8 semanas previas al inicio el 1 de septiembre de 2010 tenía una infección gastrointestinal en los 30 días anteriores al inicio y fue considerado potencialmente post-infeccioso.

La distribución estacional de los casos no era uniforme, sugiriéndose picos de incidencia en enero y febrero, particularmente en pacientes de 60 y más años y en aquellos con episodios previos de IG-ITR o ITG.

Los datos demográficos y clínicos de los casos vacunados en el período de 6 semanas antes del inicio se muestran en la Tabla 7. Los 7 casos cumplían criterios de Brighton nivel 1 y ninguno había recibido la vacuna pandémica monovalente; cuatro habían recibido un VAET antes de la inmunización en la campaña 2009 y uno de éstos sufrió simultáneamente una infección broncopulmonar como antecedente. Estos 4 casos fueron notificados por 3 centros: 2 de los 4 pacientes tenían asociada enfermedad de neurona motora, uno era seropositivo para sífilis y el cuarto tenía una elevada comorbilidad (apnea del sueño y enfermedades vasculares). Otros 3 casos habían recibido una VAET que contenía la cepa A(H1N1), uno en la campaña de 2010 y dos en la de 2011, sin que se hubiera registrado ningún antecedente infeccioso. Todos menos uno de los 7 pacientes con antecedentes de vacunación habían sido tratados con inmunoglobulinas (de éstos, 4 tenían un estatus funcional grave a la semana del inicio de síntomas y uno recibió ventilación mecánica).

Tabla 7. Red de neurólogos: datos demográficos y clínicos de los siete pacientes de SGB con vacunación antigripal en los 42 días previos al inicio de síntomas

Paciente Nº ref, sexo, edad	Fecha de vacunación y tipo (a)	Co-morbilidad o antecedentes clínicos en los 30 días previos al inicio de síntomas	Fecha de inicio síntomas (b)	(a-b) Intervalo en semanas	Nivel funcional a la semana	Tratamiento	Confirmación clínica en base a:
1 Mujer 53	2 Oct 2009 2009-VAET	Enfermedad motoneurona	13 Oct 2009	1-2	Caminando	Sin tratamiento	Examen clínico de síntomas. Pruebas en LCR. Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas
2 Hombre 68	27 Oct 2009 2009-VAET	Enfermedad cardíaca. Apnea del sueño. Hipertensión arterial. Infección broncopulmonar	22 Nov 2009	3-4	Encamado	GGI	Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas
3 Hombre 34	20 Oct 2009 2009-VAET	Anticuerpos de sífilis	30 Nov 2009	5-6	Caminando	GGI	Examen clínico de síntomas. Pruebas en LCR. Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas
4 Hombre 70	28 Sep 2009 2009-VAET	Enfermedad motoneurona	10 Oct 2009	1-2	Encamado	GGI	Examen clínico de síntomas. Pruebas en LCR. Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas
5 Hombre 77	18 Oct 2010 2010-2011-VAET <sup>a</sup>	-	1 Nov 2010	2	Encamado	GGI	Examen clínico de síntomas. Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas
6 Mujer 78	5 Ene 2011 2010-2011-VAET	-	15 Ene 2011	1-2	Camina con ayuda	GGI	Examen clínico de síntomas. Pruebas en LCR. Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas
7 Hombre 82	27 Oct 2011 2010-2011-VAET <sup>a</sup>	Hipertensión arterial. Diabetes Mellitus tipo 2. Fibrilación auricular	23 Nov 2011	4	Encamado	GGI. Ventilación mecánica	Examen clínico de síntomas. Pruebas en LCR. Lab. electrofisiología. Exclusión otras causas

SGB: Síndrome de Guillain-Barré; VAET: vacuna estacional antigripal trivalente; GGI: gammaglobulina intravenosa; LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

<sup>a</sup>Recibió la vacuna Chiromas® (Novartis), con adyuvante MF59C.1

La Figura 8 proporciona una visión general de la incidencia y los sucesos ocurridos durante el periodo de vigilancia. Las incidencias mensuales de SGB notificados y confirmados no superaban el límite superior del IC-95% pero superaban el límite inferior varias veces en 2010 y 2011. Cuatro de los 11 pacientes con SGB iniciado en octubre y noviembre de 2009 tenían inmunizaciones VAET previas y dos de éstos habían tenido su inicio clínico durante la campaña de vacunación pandémica que comenzó en noviembre de 2009, sus fechas de vacunación precedían claramente la campaña masiva de 2009 que empezó en la segunda mitad de noviembre. Los casos de inmunización estacional de 2009, 2010 y 2011 se ajustaban a los periodos de campaña vacunal y uno de estos, con inicio en 2011, recibió la inmunización en una fecha tardía (5 de enero de 2011).

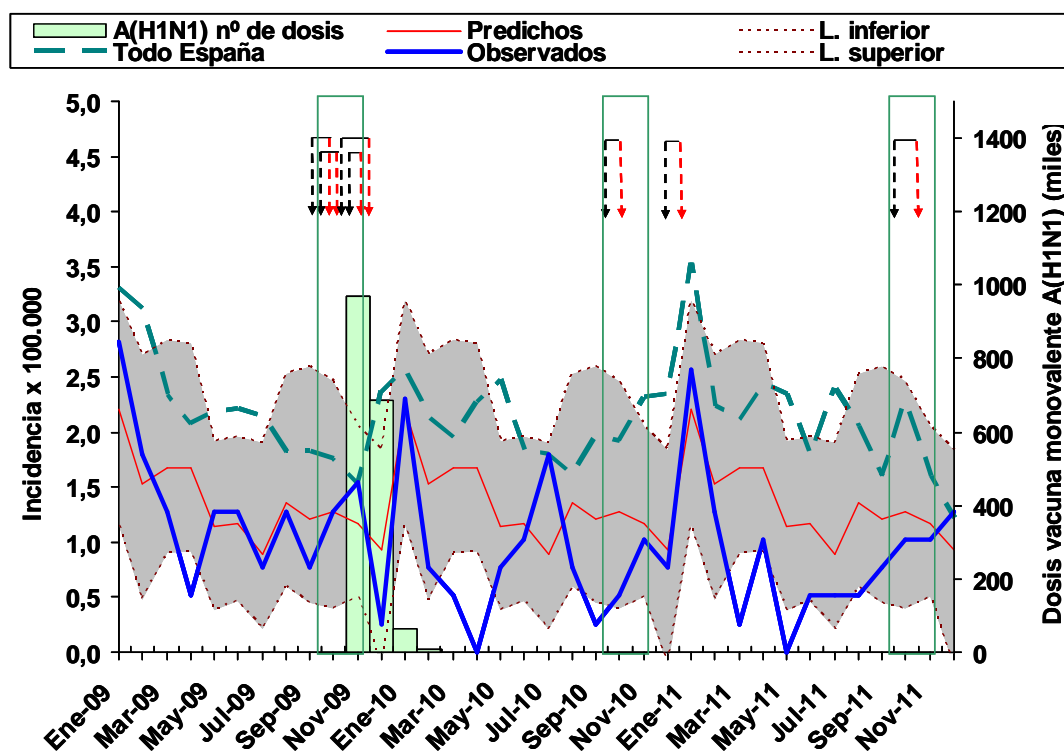


Figura 8. Incidencia predicha de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) con región de incidencia con sus límites de confianza al 95%; incidencia mensual observada de SGB entre la población a vigilancia por la red de neurólogos durante el periodo 2009-2010; campañas de vacunación antigripal estacional y A(H1N1) (en este último caso con número de dosis mensuales para toda la población del 16 de noviembre de 2009 al 1 de febrero de 2010, así como periodos de campañas de vacunación estacional, señalados entre líneas verticales verdes), antecedentes clínicos (flechas negras) e inicio de síntomas de SGB (flechas rojas) de pacientes vacunados en los 42 días antes de inicio de síntomas; incidencia mensual de SGB durante el periodo de vigilancia, a partir de 2.383 pacientes hospitalizados mayores de 20 años en toda España y con código de diagnóstico al alta hospitalaria CIE9-MC 357.0 (en informe de alta, Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD))



Treinta y cinco de 141 pacientes con SGB confirmado notificados entre 2009 y 2011 (25%) no fueron identificados entre los que tenían el código 357.0 como principal diagnóstico (sensibilidad 75%, IC-95%: 67%-82%). Además, la red de neurólogos notificó 106 de 193 pacientes que figuraban en el registro de altas hospitalarias entre 2009 y 2011 de centros pertenecientes a la red. Las incidencias mensuales calculadas sobre la base de los 2.383 pacientes admitidos en todo el país entre 2009 y 2011 con el código 357.0 como su diagnóstico principal en el registro nacional de pacientes hospitalizados también se muestra en la Figura 8. Estas proporciones son, en general, mayores que las calculadas a partir de pacientes notificados, especialmente después de la campaña masiva de 2010-2011 con la vacuna monovalente pandémica y, en algunas ocasiones superaban el límite superior del canal epidémico, aunque no en el período de octubre a noviembre de 2009 cuando los 4 casos post-vacunales fueron observados. El patrón estacional de pacientes registrados y notificados fue similar y no puso de manifiesto proporciones altas en el período de 6 semanas que siguió a la campaña de vacunación masiva A(H1N1) que comprendió principalmente el período de diciembre de 2009 a marzo 2010. Las diferencias en otros períodos sugieren infranotificación por la red de vigilancia.

### **4.3. EM y posible necesidad de la monitorización/vigilancia epidemiológica**

#### **4.3.1. Revisión de incidencias**

De los 122 documentos seleccionados para la lectura de texto completo, 37 artículos que figuran en la Tabla 8 fueron considerados para la posible obtención de datos. De las 37 publicaciones, cuatro se utilizaron para comparar únicamente la incidencia específica por edad [93;95;98;116], 16 proporcionaron datos para el estudio de tendencias [99;117-131] y siete podrían ser utilizadas para ambos propósitos [63;88-90;92;94;132]. Se excluyeron 10 estudios [87;91;96;97;100;133-137], cuatro de ellos debido a que el cálculo de las incidencias estaba basado en la edad al diagnóstico y no al momento de inicio clínico de la enfermedad [87;91;134;136].

Tabla 8. Caracterización epidemiológica de los estudios seleccionados

	Población del estudio Primer autor y referencia	Periodo del estudio Número de años y de intervalos	Número de casos (periodo)	Datos de edad y sexo	Criterios diagnósticos	Otra información relevante. Retraso diagnóstico (RD) en años. Edad media al inicio/diagnóstico	Datos obtenidos del autor o fuentes externas (sí/no)	M/H razón (casos incidentes)	Cumple criterios para inclusión en incidencia, por edad y sexo, tendencia, ambos o ninguno
1	Islas Feroe Dinamarca Joensen 2011 [122]	1943-2007 65 7	81	NO	<1986 Poser CD, CPr >1986 Poser, McDonald y Thompson	Edad media al inicio 32a	NO	1,25	Tendencia
2	Sudoeste de Cerdeña Italia Cocco 2011 [91]	1958-2007 50 5		SÍ	McDonald	-	NO		Ninguno
3	Islandia Eliasdottir 2011 [134]	2002-2007 6 1	136	SÍ	Poser CD para EMPP	Edad media al diagnóstico 36,3a Edad media al inicio 32a	SÍ	3	Ninguno
4	Oppland Noruega Risberg 2011 [130]	1989-2001 13 3	148	NO	Poser D y Pr, en otro caso NS	-	NO	2,02	Tendencia
5	Islas Feroe Dinamarca Joensen 2010 [98]	1986-2007 22 1	43	SÍ	Poser y/o McDonald, para EMPP	36a al inicio	NO	1,53	Incidencia por edad y sexo
6	Ostrobothnia Finlandia Krokki 2010 [135]	1992-2007 16 1	374	NO	Poser CD McDonald CD	Edad media al inicio 31,7a Edad media al diagnóstico 35,9a	NO		Ninguno
7	Catania Italia Nicoletti 2011 [63]	1975-2004 30 6	367 (75-04) 108 (00-04)	SÍ	Poser CD, Cpr, LSPr	Media RD 1,4a La edad al inicio aumenta con el tiempo	NO	1,55	Ambos
8	Cardiff (Gales) Reino Unido Hirst 2009 [96]	1985-2007 23 1	582	NO	Poser y McDonald (en otro caso NS)	-	NO	2,83	Ninguno
9	Antillas francesas Francia Cabre 2009 [90]	1992-2007 15 3	130	SÍ	McDonald revisados	Edad media al inicio 34,2a	SÍ	4,2	Ambos
10	San Marino Italia Granieri 2008 [93]	1990-2005 16 1	33	SÍ	Poser D, Pr	Media RD disminuye con el tiempo (de 1,5 a 0,08a)	SÍ	3,12	Incidencia por edad y sexo

Tabla 8. Caracterización epidemiológica de los estudios seleccionados (continuación).

Población del estudio Primer autor y referencia	Periodo del estudio Número de años y de intervalos	Número de casos (periodo)	Datos de edad y sexo	Criterios diagnósticos	Otra información relevante. Retraso diagnóstico (RD) en años. Edad media al inicio/diagnóstico	Datos obtenidos del autor o fuentes externas (sí/no)	M/H razón (casos incidentes)	Cumple criterios para inclusión en incidencia, por edad y sexo, tendencia, ambos o ninguno
11 Tres regiones de Grecia Papathanasopoulos 2008 [136]	1984-2006 23 4	834	NO	Poser y McDonald D (en otro caso NS)	Media RD 2,62a disminuye con el tiempo (de 3,23 a 1,79a) Edad media al inicio 31,41a	NO	1,38	Ninguno
12 Ferrara Italia Granieri 2007 [92]	1965-2003 39 4	200 (90-03) 421 (65-03)	SÍ	Poser CD,CP	Media RD disminuye con el tiempo (de 1,25 a 0,5a)	SÍ	2,21	Ambos
13 Cohorte Reino Unido Alonso 2007 [116]	1993-2000 8 1	642	SÍ	Poser D,Pr, McDonald D,Pr	-	NO	2,24	Incidencia por edad y sexo
14 Lorraine Francia Debouverie 2007 [88]	1990-2002 13 1	1658	SÍ	Poser D,Pr	-	SÍ	2,45	Ambos
15 Hordaland Noruega Grytten 2006 [121]	1953-2002 50 10	878	NO	Poser	Media RD disminuye con el tiempo (9,8-0,9a)	NO	1,9	Tendencia
16 Nordland Noruega Alstadhaug 2005 [87]	1970-1999 30 6	259 (70-99) 183 (85-99)	SÍ	Poser CDP <sub>r</sub> ,LSDPr	Media RD 4,7a Edad media al diagnóstico 39 <sup>a</sup>	SÍ	1,87	Ninguno
17 Catania Italia Nicoletti 2005 [89]	1975-1999 25 5	155 (90-99)	SÍ	Poser CDP <sub>r</sub> ,LSDPr	Edad media al inicio 33,3a Media RD 1,7a	SÍ	1,77	Ambos
18 Sassari Italia Pugliatti 2005 [128]	1965-1999 34 7	689	NO	Poser	Rango RD 13,0-0,9a disminuyendo con el tiempo Edad al inicio aumenta con el tiempo	NO	2,57	Tendencia
19 Ciudad de Monreale Italia Ragonese 2004 [99]	1981-2000 20 2	19	SÍ	Poser D,Pr	Media RD 9,2a	NO	-	Tendencia
20 Evros Grecia Piperidou 2003 [127]	1974-1999 26 5	56	NO	Poser CD,LSD	-	NO	2,8	Tendencia

Tabla 8. Caracterización epidemiológica de los estudios seleccionados (continuación).

	Población del estudio Primer autor y referencia	Periodo del estudio Número de años y de intervalos	Número de casos (periodo)	Datos de edad y sexo	Criterios diagnósticos	Otra información relevante. Retraso diagnóstico (RD) en años. Edad media al inicio/diagnóstico	Datos obtenidos del autor o fuentes externas (sí/no)	M/H razón (casos incidentes)	Cumple criterios para inclusión en incidencia, por edad y sexo, tendencia, ambos o ninguno
21	Condado de Vasterbotten Suecia Sundström 2003 [95]	1988-1997 10 1	133	SÍ	Poser	-	NO	1,83	Incidencia por edad y sexo
22	Tres distritos de Finlandia Sumelahti 2003 [137]	1979-1993 15 2	1066	NO	Poser CD o Lublin et al. para EMPP	Edad media al diagnóstico por distritos (35,7;39,3;39,7a)	NO	1,6	Ninguno
23	Bajo Aragón España Modrego 2003 [126]	1985-2002 18 1	42	NO	Poser CD,CPr	RD 2a Edad media al inicio 29a	NO	1,93	Tendencia
24	Padua Italia Ranzato 2003 [129]	1980-2000 20 4	580	NO	Poser	Disminuye RD con el tiempo 34a	NO	1,92	Tendencia
25	Islandia Benedikz 2002 [117]	1951-1999 49 10	372	NO	Poser	-	NO	1,9	Tendencia
26	Islas Feroe Dinamarca Kurtzke 2001 [123]	1943-1994 52 8	54	NO	Poser CD,CPr	Disponible edad al inicio individualizada	NO	-	Tendencia
27	Enna, Sicilia Italia Grimaldi 2001 [97]	1986-1995 10 1	16	SÍ	Poser	Media RD 3a	NO	1,28	Ninguno
28	Oslo Noruega Celius 2001 [133]	1972-1996 25 5	794	NO	Poser CD	Para personas diagnosticadas 86-99 RD 5,2a Edad al diagnóstico 38,1a	NO	2,38	Ninguno
29	Nuoro Italia Granieri 2000 [119]	1955-1995 41 8	469	SÍ	Poser (inespecífico), Allison & Millar y Schumacher	Media RD 4,61a Edad media al inicio 28,5a	NO	1,95	Tendencia
30	Alcoy España Mallada 2000 [124]	1986-1997 12 1	45	NO	Poser CD,CPr	- Edad media al inicio 35,1a	NO	4	Tendencia

Tabla 8. Caracterización epidemiológica de los estudios seleccionados (continuación).

Población del estudio Primer autor y referencia	Periodo del estudio Número de años y de intervalos	Número de casos (periodo)	Datos de edad y sexo	Criterios diagnósticos	Otra información relevante. Retraso diagnóstico (RD) en años. Edad media al inicio/diagnóstico	Datos obtenidos del autor o fuentes externas (sí/no)	M/H razón (casos incidentes)	Cumple criterios para inclusión en incidencia, por edad y sexo, tendencia, ambos o ninguno
31 Troms y Finnmark Noruega Gronlie 2000 [120]	1974-1992 19 4	139	NO	Rose DPrPs y Poser CD,CPr,LSD	Media RD 4,5a Edad media al inicio/diagnóstico disponible	NO	1,36	Tendencia
32 Ciudad de Bagueria Italia Salemi 2000 [100]	1985-1994 10 1	20	SÍ	Poser	Edad al diagnóstico 34,6a Media RD 2,6a	NO	1,86	Ninguno
33 Noroeste de Cerdeña Italia Rosati 1996 [131]	1962-1991 30 6	277	SÍ	Poser CD,CPr,LSD,LSPr	Rango RD 8,0-1,8a disminuye con el tiempo Edad media al inicio 27a	NO	2,46	Tendencia
34 Ferrara Italia Granieri 1996 [118]	1965-1993 29 6	252	SÍ	Poser CD,CPr	Rango RD 6,1-1,9a disminuye con el tiempo Edad media al inicio para formas específicas	NO	2,07	Tendencia
35 More y Romsdal Noruega Midgard 1996 [125]	1950-1991 42 8	330	NO	McAlpine	Potencialmente disponible RD 6a 39,2a	NO	1,41	Tendencia
36 Reggio Emilia y Modena Italia Guidetti 1995 [94]	1970-1990 6 4	316 (70-90) 105 (85-90)	SÍ	McAlpine CD,CPr	- Edad media al inicio 30,75a	SÍ	2,01	Ambos
37 Modena Italia Cavalletti 1994 [132]	1970-1990 6 4	183 (70-90) 59 (85-90)	SÍ	McAlpine D,Pr	- Edad media al inicio 30,8a	SÍ	1,9	Ambos

RD: Retraso Diagnóstico; CD: Clinically Definite; CPr: Clinically Probable; D: Definite; Pr: Probable; Ps: Possible; LS: Laboratory Supported; NS: No especificado; EMPP: Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria

La distribución geográfica de los estudios y el objetivo de cada uno de ellos están representados en la Figura 6. Las cifras de incidencias crudas, ajustadas por edad y sexo con la población estándar europea, datos sobre retraso diagnóstico, latitud y punto medio del estudio, razón H/M y detalles sobre criterios diagnósticos para los diez estudios con mayor calidad en los datos se muestran en la Tabla 9. El efecto del ajuste de las incidencias fue escaso, con valores crudos para ambos sexos que van desde 1,14 a 7,93 por 100.000 personas-año y valores ajustados por edad y sexo que oscilan entre 1,12 a 7,25 por 100.000 personas-año, siendo los valores extremos los encontrados en Las Antillas Francesas y San Marino, observándose una variación de entre seis a siete veces. La incidencia más alta la notificó San Marino (1990-2005) aplicando criterios de diagnóstico de confirmado y probable de Poser, y la incidencia más baja fue para las Antillas Francesas (1992-2007) con criterios de McDonald. El rango de valores para la razón H/M fue de 1,59 a 4,20 y con la corrección de M-H fue muy similar de 1,68 a 3,79 observándose los valores más bajos en las Islas Feroe (1986-2007) y Catania (1990-1999) y los más altos en las Antillas Francesas. La incidencia más baja y la razón M/H más elevada se observó en las Antillas Francesas. Las latitudes variaron de 37,3 a 65,0 grados norte en el continente con el valor extremo de 15,2 en las Antillas Francesas. El retraso diagnóstico sólo estaba disponible en cuatro estudios, todos ellos italianos, y variaban entre una media en 21 meses en Catania durante el periodo 1990-1999 a una media de 6,1 meses en Ferrara en 2003 y un mes en San Marino en 2005, aunque no se especificó el número de pacientes. El estudio con el periodo más reciente es el que presenta un retraso diagnóstico más corto. Se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser en 6 estudios [63;88;89;92;93;95], los criterios de McDonald o combinados Poser/McDonald en tres [90;98;116] y los criterios McAlpine en el primer estudio [94].

Tabla 9. Datos seleccionados de estudios con información disponible de incidencia por edad y sexo por periodo de inicio clínico en las poblaciones del área económica europea (EEA)

Población del estudio Periodo de incidencia Personas/año Referencia	Nº. de casos	Criterios diagnósticos	Incidencia Bruta Ajustada			M/H M-H Estratificado	Razón M/H	Retraso diagnóstico Meses Media/mediana RD	Punto central Año	Grados de latitud N
			Mujeres	Hombres	Ambos					
Lorraine 1990-2002 30.070.439 Debouverie 2007 [88]	1.658	Poser D,Pr, (NS)	7,68 7,76	3,26 3,16	5,51 5,43	2,50 (2,24-2,77)	2,45	-	1996	49
Reggio Emilia y Modena 1985-1990 6.061.343 Guidetti 1995 [94]	105	Mc Alpine D,Pr (NS)	2,37 2,45	0,99 0,95	1,70 1,69	2,58 (1,68-3,97)	2,55	-	1987,5	44,28
Reino Unido 1993-2000 11.745.641 Alonso 2007 [116]	642	Poser D,Pr or MacDonald D,Pr (NS)	7,42 7,45	3,44 3,30	5,47 5,36	2,26 (1,91-2,67)	2,24	-	1996,5	53,51
Catania 1990-1999 3.221.760 Nicoletti 2005 [89]	155	Poser CDP,Pr,LSDPr	5,87 6,02	3,65 3,58	4,81 4,84	1,68 (1,21-2,33)	1,77	21m	1994,5	37,3
Islas Feroe 1986-2007 1.019.548 Joensen 2010 [98]	43	Poser CD, LSD, o McDonald para un ataque (diferentes criterios para formas EMPP)	5,51 5,90	5,21 5,23	4,32 4,48	1,82 (0,99-3,35)	1,59	-	1996,5	62,01
Västerbotten 1988-1997 2.551.521 Sundström 2003 [95]	133	Poser CDP,Pr, LSDPr	6,73 7,23	3,69 3,72	5,21 5,43	1,94 (1,36-2,77)	1,83	-	1992,5	65,02
Ferrara 1990-2003 4.937.521 Granieri 2007 [92]	200	Poser D,Pr (NS)	5,39 5,77	2,25 2,18	3,83 3,96	2,66 (1,94-3,63)	2,62	15,4m (en 1990) 6,1m (en 2003)	1996,5	44,5

Tabla 9. Datos seleccionados de estudios con información disponible de incidencia por edad y sexo por periodo de inicio clínico en las poblaciones del área económica europea (EEA) (continuación).

Población del estudio Periodo de incidencia Personas/año Referencia	Nº. de casos	Criterios diagnósticos	Incidencia Bruta Ajustada			M/H M-H Estratificado	Razón M/H	Retraso diagnóstico Meses Media/mediana RD	Punto central Año	Grados de latitud N
			Mujeres	Hombres	Ambos					
San Marino 1990-2005 415.540 Granieri 2008 [93]	33	Poser D,Pr (NS)	11,69 10,46	3,96 3,80	7,93 7,25	2,95 (1,32-6,56)	3,13	18,3m (en 1990) 1m (en 2005)	1997,5	43,56
Catania 2000-2004 1.549.580 Nicoletti 2011 [63]	108	Poser CDPr,LSDPr	8,43 8,72	5,28 5,24	6,94 6,96	1,69 (1,14-2,49)	1,77	17m	2002	37,3
Antillas francesas 1992-2007 11.434.927 Cabre 2009 [90]	130	2005 McDonald revisados (NS)	1,75 1,71	0,46 0,44	1,14 1,12	3,79 (2,45-5,87)	4,20	-	2000	15,2
Beta para M/H M-H en regresión lineal ordinal (totalidad de datos)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,022 (-0,006, 0,05)	-0,029 (-0,035, -0,022)
(Antillas francesas excluidas)									-0,026 (-0,047, -0,006)	-0,006 (-0,014, 0,002)

RD: Retraso Diagnóstico; CD: Clinically Definite; CPr: Clinically Probable; D: Definite; Pr: Probable; Ps: Possible; LS: Laboratory Supported; NS: No especificado; EMPP: Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria



La Figura 9 muestra las incidencias por edad y sexo en diez estudios. En general, la incidencia en mujeres menores de 15 años (cinco estudios) y mayores de 64 años fue nula, en edades entre 55-64 años fue baja, y alcanzó un máximo en edades entre 25-34 años en la mayoría de estudios, a excepción de Reino Unido que los observó en el grupo de 35-44 años, alcanzando valores de 20 a 30 por 100.000 habitantes. Las cifras más bajas se observaron en el estudio de Reggio Emilia-Modena en 1985-1990 aplicando criterios de Poser y en particular en el estudio más reciente de las Antillas Francesas en 1992-2007 aplicando los criterios revisados de McDonald. En hombres, la incidencia por grupos de edad fue más baja y menos estable sugiriendo un máximo de incidencia en edades más tardías en algún estudio más reciente en Reino Unido y Catania [63;116].

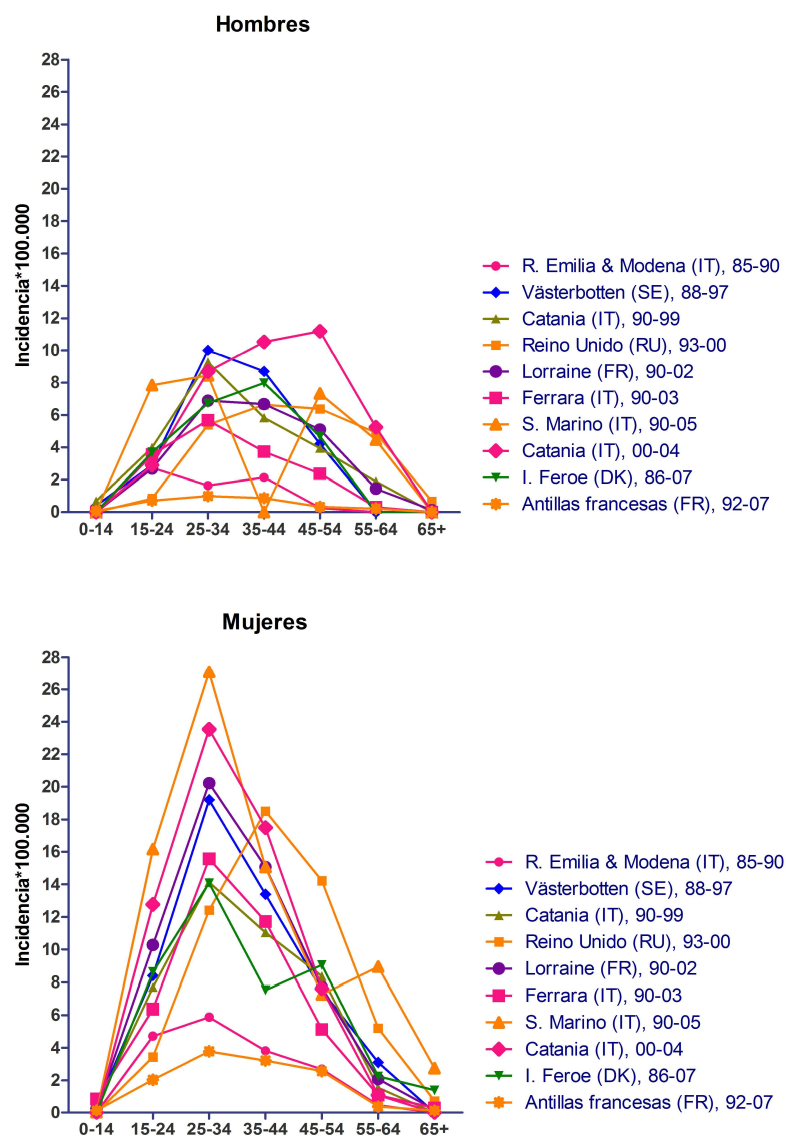


Figura 9. Incidencias por edad y sexo de los estudios seleccionados

Los resultados fueron, en general, similares en los análisis realizados, básico, mujeres, hombres, menores de 35 años y en mayores de 35 años encontrando diferencias escasamente apreciables (Tabla 10). El modelo básico muestra diferencias de siete veces en Riesgos Relativos (RR), obteniéndose unos RR estables en Catania con 1,39 (1,01-1,91), Regio Emilia-Modena 0,33 (0,24-0,45), y las Antillas Francesas 0,20 (0,16-0,29). La incidencia en mujeres triplicó a la de los hombres 2,9 (1,87-2,57). El incremento medio de la incidencia a lo largo del tiempo fue del 9% (4%-15%) por año en ambos sexos. La incidencia fue diferente cuando se empleaban los criterios de resonancia magnética (incluían criterios de McDonald) en el modelo básico con RR de 0,68 (0,55-0,85). El incremento por grado de latitud fue significativo y aumentaba con la edad y sexo masculino, que oscilaba entre un 3% para ambos sexos y menores de 35 años y un 6% en hombres de más de 35 años.

La Figura 10 muestra las series temporales de los estudios seleccionados. En la incidencia de EM se observó: a) altas cifras en las poblaciones continentales del norte y del sur, llegando a ser de cuatro a siete por 100.000 personas-año, pero trazando diferentes formas, es decir, decreciendo fuertemente en el periodo de estudio más reciente en las poblaciones del norte y sin embargo cada vez mayor en las poblaciones italianas y, b) una menor incidencia en poblaciones de Grecia y del Caribe Francés. Los perfiles de los datos anuales de Alcoy y Bajo Aragón [124;126] fueron difíciles de evaluar debido a la inestabilidad de los datos. La incidencia es claramente creciente para Lorraine (Francia) [88].

Tabla 10. Resultados de los modelos log-lineales (función binomial), OR e IC-95%

Población de estudio, periodo de incidencia		Análisis global Todas las edades y ambos sexos	Ambos sexos Edad al inicio <35a	Ambos sexos Edad al inicio ≥35a	Mujeres Edad al inicio ≥35a	Hombres Edad al inicio ≥35a
Primer autor y referencia	Lorraine 1990-2002 Debouverie 2007 [88]	1	1	1	1	1
	Reggio Emilia 1985-1989 Guidetti 1995 [94]	0,33 (0,24-0,45)	0,37 (0,29-0,48)	0,25 (0,17-0,36)	0,28 (0,19-0,42)	0,18 (0,09-0,37)
	Cohorte RU 1993-2000 Alonso 2007 [116]	1,22 (0,94-1,59)	0,57 (0,48-0,66)	1,66 (1,30-2,13)	1,59 (1,28-1,96)	1,55 (1,03-2,35)
	Catania 1990-1999 Nicoletti 2005 [89]	0,98 (0,72-1,32)	0,90 (0,72-1,12)	0,87 (0,63-1,20)	0,84 (0,61-1,17)	0,90 (0,53-1,50)
	Islas Feroe 1986-2007 Joensen 2011 [122]	0,94 (0,63-1,39)	0,83 (0,55-1,25)	0,91 (0,57-1,48)	0,80 (0,45-1,45)	1,02 (0,49-2,10)
	Västerbotten 1988-1997 Sundström 2003 [95]	1,07 (0,79-1,46)	1,03 (0,81-1,32)	1,00 (0,72-1,39)	0,96 (0,68-1,36)	1,02 (0,61-1,70)
	Ferrara 1990-2003 Granieri 2007 [92]	0,74 (0,55-0,99)	0,79 (0,65-0,97)	0,64 (0,48-0,86)	0,74 (0,55-0,98)	0,49 (0,29-0,81)
	San Marino 1990-2005 Granieri 2008 [93]	1,44 (0,93-2,23)	1,43 (0,92-2,23)	1,19 (0,66-2,15)	1,34 (0,71-2,54)	0,81 (0,25-2,61)
	Catania 2000-2004 Nicoletti 2011 [63]	1,39 (1,01-1,91)	1,19 (0,90-1,57)	1,43 (1,01-2,00)	1,06 (0,72-1,57)	2,07 (1,26-3,38)
	Antillas francesas 1992-2007 Cabre 2009 [90]	0,21 (0,16-0,29)	0,19 (0,15-0,25)	0,21 (0,15-0,29)	0,26 (0,19-0,35)	0,11 (0,06-0,22)
Grupos de edad	0-14a	0,01 (0,008-0,02)	0,01 (0,008-0,02)	-	-	-
	15-24a	0,50 (0,39-0,64)	0,47 (0,42-0,52)	-	-	-
	25-34a	1	1	-	-	-
	35-44a	0,84 (0,67-1,04)	-	1	1	1
	45-54a	0,56 (0,44-0,71)	-	0,66 (0,55-0,78)	0,61 (0,52-0,71)	0,71 (0,52-0,97)
	55-64a	0,19 (0,14-0,25)	-	0,21 (0,17-0,27)	0,17 (0,14-0,22)	0,29 (0,20-0,44)
	≥65a	0,02 (0,01-0,04)	-	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,04)	0,03 (0,01-0,06)
Sexo (ref. hombres)		2,19 (1,87-2,57)	2,81 (2,51-3,14)	1,96 (1,67-2,31)	-	-
Punto medio del periodo de incidencia*		1,09 (1,04-1,15)	1,06 (1,01-1,12)	1,12 (1,05-1,20)	1,07 (0,99-1,15)	1,20 (1,07-1,34)
Grados de latitud geográfica*		1,04 (1,03-1,05)	1,03 (1,02-1,04)	1,05 (1,03-1,06)	1,04 (1,02-1,05)	1,06 (1,03-1,08)
Criterios diagnósticos*	Poser	1	1	1	1	1
	Otros (McAlpine) RM no considerada	0,73 (0,41-1,30)	0,71 (0,40-1,26)	0,77 (0,35-1,67)	0,59 (0,25-1,41)	0,99 (0,25-3,87)
	McDonald o Poser y McDonald incluyendo evidencia de afectación en RM	0,68 (0,55-0,85)	0,43 (0,35-0,53)	0,94 (0,71-1,22)	1,06 (0,80-1,41)	0,76 (0,49-1,26)

\*Los modelos incluyen las variables indicadas en resultados pero no la variable lugar/tiempo del estudio  
RM: resonancia Magnética

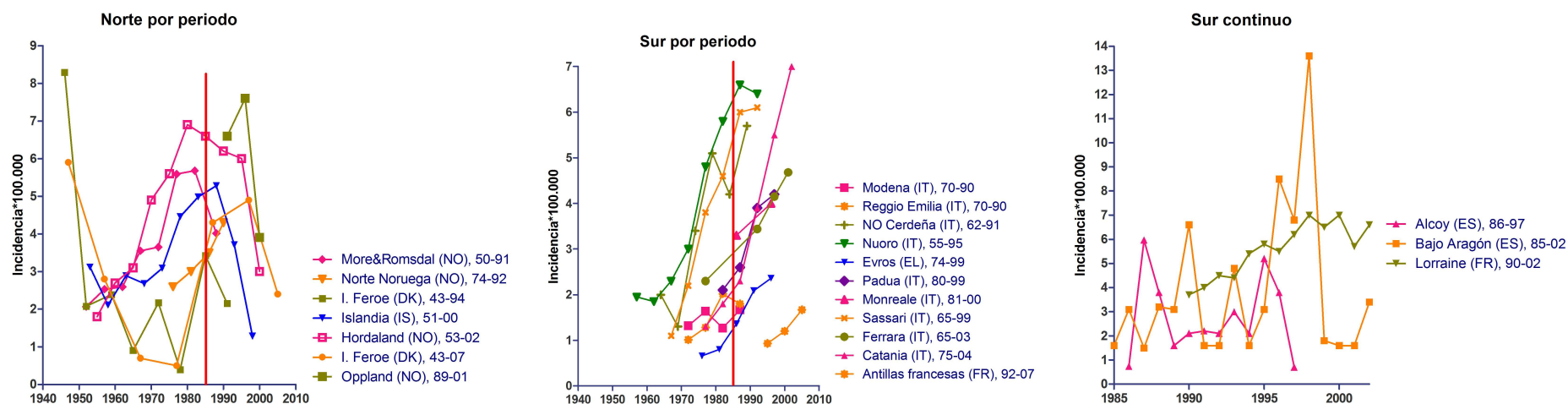


Figura 10. Tendencias temporales de las incidencias de EM en las siguientes poblaciones EEA: Nórdicos (izquierda); Italianos, griegos y franceses caribeños (centro); franceses continentales y españoles (derecha)

La visión completa parece ofrecer tres patrones geográficos y temporales determinado por el aumento de tasas, que van de dos a siete por millón y se percibe en distintas poblaciones con un retraso de aproximadamente de 10-20 años. Estos patrones fueron los siguientes: en primer lugar, las poblaciones del norte generalmente muestran un aumento de la incidencia en las décadas de los 60, 70 y 80 con una caída de la incidencia en el periodo de estudio más reciente y un perfil diferente con baja incidencia en las islas Feroe durante el periodo 1960-1970 [117;121;122;130]; en segundo lugar, poblaciones italianas mostraron importantes aumentos de las tasas de 1-2 a 6-7 por 100.000 durante la década de los 70 en alguno de los casos con un retraso de una o más décadas, tal como el aumento en Nuoro que se repitió 15 años más tarde en Catania y Lorraine, una población de un territorio continental francés que desde 1990 ha registrado una magnitud y tendencia similar a la de Catania; y en tercer lugar, poblaciones en Evros (Grecia) 1974-1999, donde el punto de partida fue el más bajo de los estudiados, 0,66 por 100.000, y las Antillas Francesas 1992-2007 que mostró un aumento dentro de un estrecho rango de 1 a 2,5 por 100.000 que empezó en Evros a final de siglo y se sigue observando 15 años más tarde en las Antillas Francesas [63;89;90;119;127].

En resumen, en la mayoría de las poblaciones de EEA se observaron tasas de cerca de 6-8 por 100.000 en periodos posteriores a 1980, precedidas por un aumento y una tendencia ya existente en algunas poblaciones nórdicas (Hordaland, Oppland, Islandia), italianas (Nuoro, Sassari) y continental francesa (Lorraine). Mientras tanto, las bajas pero crecientes cifras de 1-3 por 100.000 se seguían observando en poblaciones griegas y caribeñas a finales de siglo. La variación de la incidencia se refleja en todos los grupos de edad y ambos sexos. El cambio temporal en las poblaciones de países nórdicos antes de la década de los 80 parecía ser replicado por poblaciones italianas y francesas en las décadas de los 80 y 90 y en una etapa posterior durante la década de los 90 y posteriores en poblaciones griegas y caribeñas francesas que mostraron aumento únicamente en periodos de estudio más cortos. Estos resultados se muestran en Alcalde-Cabero et al. [11].

#### 4.3.2. Captura-recaptura con serie de datos prevalentes

Seleccionando a partir de de Sá et al. [9] resaltamos lo siguiente:

La probabilidad de la intersección esperada  $0,69 \times 0,60 = 0,41$  fue mayor que la observada  $28/95 = 0,29$ , observándose dependencia de signo negativo ( $0,29 - 0,41 < 0$ ). De los valores observados versus esperados en la intersección, 28 vs 39, y fuera de la intersección, 67 vs 56, se obtuvo un OR de 0,60 (0,31-1,14). La dependencia para cada distrito y grupo de edad fue siempre negativa.

La exhaustividad de las dos fuentes, por distritos y todos los grupos de edad, varió de 71,8% a 78,9%. La exhaustividad para cada grupo de edad superó el 78%, excepto para el grupo de 50-59 años que fue de 47,6%, y a través de test de Fisher se comprobó la heterogeneidad.

En la tabla 11 se muestra una visión completa de la prevalencia de EM para todos los distritos. La prevalencia cruda observada fue de 41,4 por 100.000, incrementándose después de la corrección mediante C-RC a 61,48, es decir un 49% más, y disminuyendo ligeramente después de ajustar por edad a 56,20, es decir, un 36%. El impacto del método de C-RC fue máximo a las edades de 50-59 años con un incremento del 110%, a una prevalencia de 181,8 con IC-95% (75,7-287,9) por 100.000 y el más bajo a las edades de 70 y más años sin cambios apreciables.

Tabla 11. Distribución por edad de pacientes prevalentes de EM: casos observados (CO) y casos estimados (CE) así como porcentaje de exhaustividad

Denominadores población		Nº de pacientes						Prevalencias por 100.000				
Residencia y edad	Nº de personas	CO				CO+CE		Exhaustividad (%)			Observados	Estimación corregida con IC 95%
		HSM y CS	HSM	CS	CE	Total (N)	Corrección Chapman	HSM	CS	HSM y CS	Estimación puntual	Estimación ajustada por edad
Todas edades por distrito												
Odivelas	133.846	15	25	12	19	71	70,75	56,3	38,0	73,2	38,9	53,0 (40,0-66,1)
Benfica	62.465	8	9	11	11	39	39,00	43,6	48,7	71,8	44,8	62,4 (41,6-83,2)
Pontinha	33.031	5	4	6	4	19	19,00	47,4	57,9	78,9	45,4	57,5 (37,5-77,6)
Todos distritos	229.342	28	38	29	38	133	133,00	49,6	42,9	71,4	41,4	58,0 (46,9-69,1)
Todos distritos por grupos de edad												
0-19	45.045	0	0	0	0	-		-	-	-	0	0,0
20-29	38.256	2	4	1	1	8	8,33	75,0	37,5	87,5	18,3	20,9 (11,9-29,9)
30-39	31.291	8	9	4	4	25	25,00	68,0	48,0	84,0	67,1	79,9 (59,7-100,1)
40-49	31.772	8	11	6	7	32	32,33	59,4	43,8	78,1	78,7	100,7 (70,2-131,2)
50-59	34.650	4	11	15	33	63	63,00	23,8	30,2	47,6	86,6	181,8 (75,7-287,9)
60-69	26.556	5	3	1	1	10	9,50	80,0	60,0	90,0	33,9	37,7 (31,3-44,0)
≥70	21.772	1	0	2	0	3	3,00	33,3	100	100	13,8	13,8 (13,8-13,8) <sup>1</sup>
Todos distritos y todas edades	229.342	28	38	29	46	141		46,8	40,4	67,4		61,48 <sup>2</sup>
Todos distritos y todas edades	229.342											56,20 (46,88-65,52) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Los límites del IC 95% son iguales a la estimación puntual ya que Var(N)=0 debido a que casos(HSM)=0.<sup>2</sup>Prevalencia cruda corregida obtenida de la suma de las estimaciones por grupos de edad (N), ΣN=141 utilizando la población de estudio.<sup>3</sup>Ajustado por C-RC y edad.

### 4.3.3. Incidencia bruta y ajustada por edad y captura-recaptura

A partir de lo expuesto en de Sá et al. [10] puede observarse en la Figura 11 la distribución de los 62 pacientes de EM clasificados por fuente de información. El equilibrio por origen estaba basado en 24 casos que habían sido vistos exclusivamente en el HSM, 23 únicamente en los CS y 15 habían sido vistos en ambos.

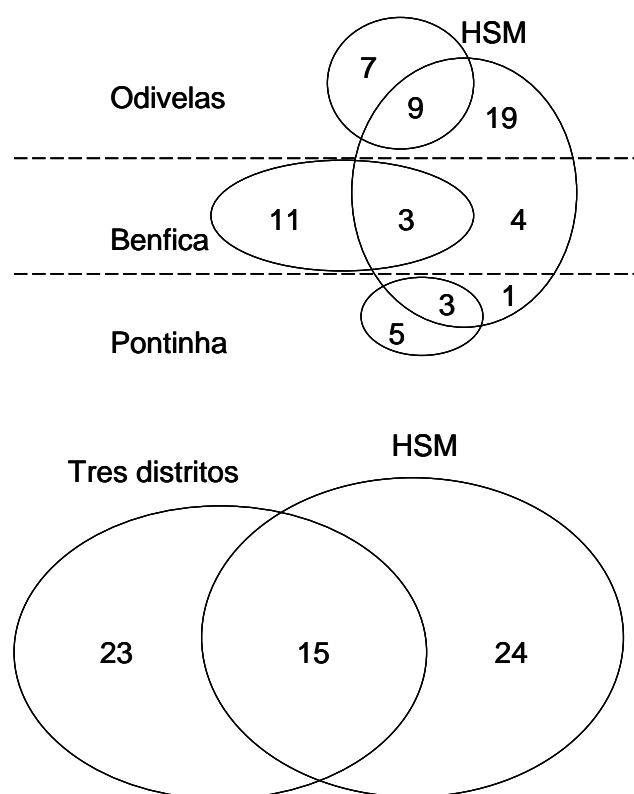


Figura 11. Distribución de los pacientes de EM con inicio de síntomas en el periodo 1998-2007, por fuente principal, distrito de atención primaria (Odivelas, Benfica y Pontinha) y Hospital Santa María

Durante el periodo 1998-2007 la incidencia cruda total fue 3,16 y una vez ajustada por edad y sexo fue de 3,09 por 100.000 personas-año, con un intervalo de confianza al 95% de 2,32-3,87. La incidencia cruda y ajustada por edad fue en hombres de 1,38 y 1,30 (0,59-2,01) y en mujeres de 4,79 y 4,79 (3,44-6,13). Cuando se calcula la incidencia cruda para los 38 pacientes de los CS obtenemos una tasa de 1,94, muy similar a la obtenida con los 39 pacientes del HSM con 1,99, pero considerablemente inferior a la obtenida con ambas fuentes. El valor máximo de incidencia se observa en el grupo de edad de 35-44 años con una tasa de 9,66 para ambos sexos y de 15,69 por 100.000 en mujeres. Los datos en hombres no son estables ya que no se observan casos en mayores de 44 años (Tabla 12).



Tabla 12. Población media y tiempo a riesgo durante el periodo de incidencia (1998-2007), así como tasas de incidencia brutas y ajustadas por grupos de edad

Grupos de edad	Personas-año			Casos			Tasas de incidencia		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
0-14	134.440	128.500	262.940	0	0	0	0,00	0,00	0,00
15-24	143.300	138.040	281.340	5	8	13	3,49	5,80	4,62
25-34	154.460	149.600	304.060	4	11	15	2,59	7,35	4,93
35-44	124.980	133.820	258.800	4	21	25	3,20	15,69	9,66
45-54	136.010	158.730	294.740	0	6	6	0,00	3,78	2,04
55-64	127.850	140.930	268.780	0	2	2	0,00	1,42	0,74
65+	119.570	172.890	292.460	0	1	1	0,00	0,58	0,34
Todas edades	940.610	1.022.510	1.963.120	13	49	62	1,38	4,79	3,16
							1,30 (0,59-2,01) <sup>a</sup>	4,79 (3,44-6,13) <sup>a</sup>	3,09 (2,32-3,87) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ajustada por edad y <sup>b</sup>ajustada por edad y sexo (población europea) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%

Partiendo de los datos que muestran la Figura 12 y la Tabla 13 en los que aparecen desglosados por edad y fuente, se obtuvo, tras aplicar el método de C-RC, un número total de 96. La exhaustividad para el HSM y CS, para todos los grupos de edad, fue de 40,6% y 39,6% respectivamente, aumentando ese valor hasta 64,6% para ambas fuentes combinadas. La probabilidad para HSM y CS fue de 0,63 y 0,61 respectivamente. La probabilidad esperada de la intersección  $0,63 \times 0,61 = 0,39$  fue mayor que la observada  $15/62 = 0,24$  con un signo de dependencia negativo ( $0,24 - 0,39 < 0$ ). El número de observados vs esperados en la intersección, 15 vs 24, y fuera de la intersección 47 vs 38 arrojó un OR de 0,50 (0,21-1,17).

		Fuente CSs		
		Sí	No	
Fuente HSM	Sí	a=15	b=24	
	No	c=23	x	

$$\hat{N} = \frac{(a+b+1)(a+c+1)}{(a+1)} - 1 = 96$$

$$\hat{x} = \hat{N} - (a+b+c) = 34$$

Exhaustividad (%)		
HSM	$S_{HSM} = \frac{a+b}{N} \cdot 100$	40,6%
CSs	$S_{CSs} = \frac{a+c}{N} \cdot 100$	39,6%
Ambos	$S_{Ambos} = \frac{a+b+c}{N} \cdot 100$	64,6%

$$Var(\hat{N}) = \frac{(a+c+1)(a+b+1) \cdot c \cdot b}{(a+1)^2(a+2)}$$

$$IC95\% = \hat{N} \pm 1,96 \sqrt{Var(\hat{N})}$$

Fuente o dependencia de la fuente	HSM	CSs	Intersección observada	Intersección esperada con independencia	Signo de la dependencia
Probabilidad de la fuente	$P(HSM) = \frac{(a+b)}{(a+b+c)} = \frac{39}{62} = 0,63$	$P(CSs) = \frac{(a+c)}{(a+b+c)} = \frac{38}{62} = 0,61$	$P(HSM \cap CSs) = \frac{a}{(a+b+c)} = \frac{15}{62} = 0,24$	$P(HSM) \cdot P(CSs) = 0,63 \cdot 0,61 = 0,39$ $a_{esp} = 0,39 \cdot 62 = 24$	0,24-0,39<0 Negativo

Figura 12. Cálculo de la corrección por C-RC, exhaustividad y dependencia de las fuentes en pacientes incidentes de EM durante el periodo 1998-2007. CS indica centros de salud; HSM, Hospital Santa María; y S, sensibilidad (o exhaustividad)

En el bloque izquierdo de la Tabla 13 se muestran los datos observados y los obtenidos mediante la corrección por C-RC, a través del estimador cuasi-insesgado de Chapman que aumentó hasta 89 el valor final para todos los distritos y todas las edades, variando desde 1 en mayores de 65 años a 40 en el grupo de 35-44 años. Cuando se aplica el método por grupos de edad y se suman, en este caso 89, resulta inferior al

obtenido aplicando sobre el total de las poblaciones, ya que se obtiene 96, lo que representa un 7% inferior. La exhaustividad para las dos fuentes y todas las edades fue de 64,5%. La exhaustividad para cada grupo de edad fue superior al 78%, excepto para los grupos de 35-44 y 45-54, pero no se probó la existencia de heterogeneidad significativa mediante el test de Fisher.

En la Tabla 13 se muestran las incidencias por grupos de edad observándose una variación considerable después de aplicar la corrección por C-RC de 0,34 en mayores de 65 años a 15,46 en el grupo de edad de 35-44 años. El impacto del método de C-RC fue más elevado en el grupo de 35-44 años aumentando la incidencia de 9,66 a 15,46, es decir un 60% más. La incidencia en el grupo de edad 45-54 años y superiores, comparado con la incidencia en el grupo de 30-44, fue baja, pero el impacto de la corrección por C-RC en el grupo de 45-54 años no fue insignificante, 83% debido a valores pequeños o nulos de ciertos grupos de edad. Finalmente, En la Tabla 13 se muestra una visión completa de la incidencia de EM con una incidencia observada por 100.000 personas-año de 3,16, aumentando un 43% hasta 4,53 después de la corrección por C-RC y tras ajustar por edad un 42% más hasta 4,48 por 100.000 personas-año.

Con la finalidad de interpretar y comparar los resultados en la Figura 13 se observan las incidencias por grupos de edad del Norte de Lisboa, tanto corregida como sin corregir por el método de C-RC, junto con las incidencias por grupos de edad de tres estudios recientes que fueron llevados a cabo en Catania (Italia), Lorraine (Francia) y Västerbotten (Suecia) utilizando los criterios clínicos y de laboratorio de Poser. En cuanto a los valores sin corregir, podría parecer que las tasas son considerablemente más bajas en el grupo de 25-34 años respecto a los otros grupos de edad, siendo moderadamente más bajas. Las incidencia corregidas por C-RC en el grupo de edad 35-44 años excedían a las observadas en otros estudios.

Tabla 13. Distribución por edad de pacientes incidentes de EM en 1998-2007: casos observados (CO) y casos estimados (CE) así como porcentaje de exhaustividad

Grupos de edad	Personas-año	Nº de pacientes					Tasas de incidencia por 100.000						
		CO			CE	Total	% Exhaustividad			Corrección Chapman	Estimación puntual bruta	Estimación corregida	
		HSM	CS	Ambos			HSM	CS	Ambos			Estimación corregida con IC 95%	Estimación ajustada por edad con IC 95%
0-14	262.940	0	0	0	-	-	-	-	-	0,000	0,00	-	-
15-24	281.340	6	3	4	3	16	62,5	43,8	81,3	16,600	4,62	5,69 (3,42-7,95)	-
25-34	304.060	4	6	5	4	19	47,4	57,9	78,9	19,000	4,93	6,25 (4,07-8,43)	-
35-44	258.800	13	7	5	15	40	45,0	30,0	62,5	40,167	9,66	15,46 (8,30-22,61)	-
45-54	294.740	1	5	0	5	11	9,1	45,5	54,5	11,000	2,04	3,73 (0,09-7,37)	-
55-64	268.780	0	1	1	0	2	50,0	100,0	100,0	2,000	0,74	0,74 (0,74-0,74)	-
65+	292.460	0	1	0	0	1	0,0	100,0	100,0	1,000	0,34	0,34 (0,34-0,34)	-
Todas edades	1.963.120	24	23	15	27	89	43,8	42,7	69,7	89,767	3,16 <sup>a</sup>	4,53 (3,13-5,94) <sup>b</sup>	4,48 (3,54-5,41) <sup>d</sup>
Todos distritos	1.963.120	24	23	15	34	96	40,6	39,6	64,6	96,500	3,16 <sup>a</sup>	4,89 (3,49-6,29) <sup>c</sup>	-

EM: Esclerosis múltiple; CO: casos observados; CE: casos estimados; HSM: Hospital Santa María; CS: centro de salud; IC: Intervalos de confianza

<sup>a</sup>Estimaciones brutas; <sup>b</sup>incidencia corregida obtenida de la suma de casos estimados por grupos de edad N=89; <sup>c</sup>incidencia corregida obtenida de la estimación bruta de casos N=96; <sup>d</sup>tasa ajustada por edad de las corregidas por el método captura-recaptura

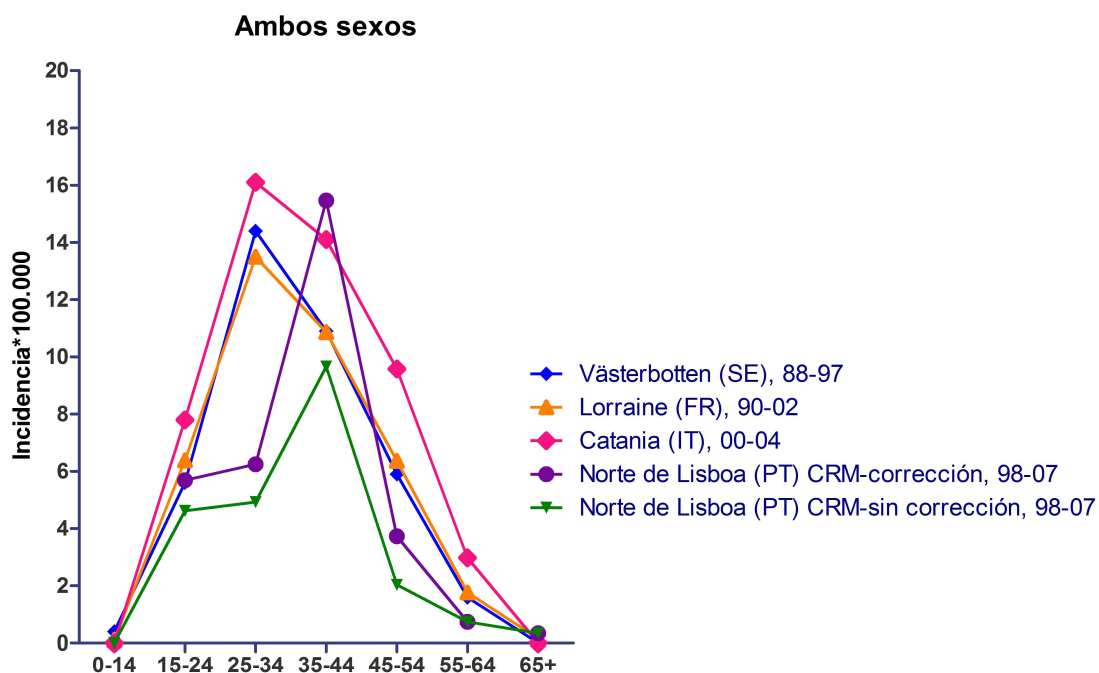





Figura 13. Incidencias de EM específicas por edad de los estudios seleccionados, incluyendo las observadas en el norte de Lisboa antes y después de la corrección por captura-recaptura. CRM indica método de captura-recaptura

#### 4.4. Vigilancia vs investigación

La Tabla 14 muestra las características de los estudios como vigilancia o investigación en función de la posible variación en la respuesta a los 8 ítems de la Tabla 2 propuesta por Catchpole. En ella, se precisan los resultados como puntuaciones positivas de 0 a 3 que se resumen en el denominado grado de cumplimiento, reduciéndose éstas en segundo lugar a una caracterización cualitativa, como presente (1 a 3) o ausente (vacío) que denominamos proporción de criterios satisfecha. Es este último valor en el que nos basamos para señalar la dirección predominante de los estudios.

Tabla 14. Puntuaciones obtenidas para cada criterio de evaluación de una actividad en Salud Pública

		ECJ		SGB		EM	
VIGILANCIA (VIG)	INVESTIGACIÓN (INV)	VIG	INV	VIG	INV	VIG	INV
Puede contribuir al conocimiento (comprensión), pero sobre todo trata de la medida de lo ya conocido	Genera nuevo conocimiento (sobre lo que funciona y lo que no funciona)	+	+++	Ø	+++	Ø	+++
Habitualmente no se basa en hipótesis específicas (a parte de la referida a posibles cambios de frecuencia o distribución del objeto de la vigilancia)	Se basa en una hipótesis	Ø	++	++	+++	++	Ø
Nunca implica experimentos o asignación intencional de los sujetos a diferentes intervenciones	Puede implicar experimentos, nuevas intervenciones o asignación intencional de los sujetos a diferentes intervenciones	++	Ø	Ø	++	++	Ø
Rara vez esta basado en un tamaño de muestra científicamente definido	Se basa en un tamaño de muestra científicamente validado (no en el caso de estudios piloto)	++	Ø	+++	Ø	++	Ø
El análisis estadístico suele limitarse a medidas sencillas de tendencia o distribución	El análisis estadístico de los datos se lleva a cabo en profundidad	+	+++	++	Ø	Ø	++
Los resultados pueden ser generalizables	Los resultados son generalizables y por lo tanto susceptibles de publicación	+	+++	+	++	Ø	++
La responsabilidad de la respuesta deberá estar siempre bien definida	La responsabilidad de la reacción ante los hallazgos no esta necesariamente definida	+	++	+++	+	Ø	++
Los hallazgos pueden dar lugar a prácticas clínica o de salud pública establecidas	Los hallazgos pueden dar lugar a nuevas prácticas clínicas o de salud pública	+	+++	+++	+	Ø	++
<b>Grado de cumplimiento*</b>		9	16	14	12	6	11
<b>Criterios satisfechos</b>		7/8	6/8	6/8	6/8	3/8	5/8
<b>Dirección predominante</b>							

\*Número total de (+) asignadas

La proporción de ítems respondida positivamente sugiere la presencia de diferencias entre las distintas enfermedades. En el caso de la ECJ, basándose en un sistema de vigilancia bien establecido, parece predominar la respuesta positiva a características de la vigilancia (7/8) frente al de investigación (6/8). En los relativos a SGB las proporciones son iguales (6/8) y en el caso de la EM predomina la proporción positiva en investigación (5/8) frente a vigilancia (3/8). Considerando la intensidad del perfil aparece una discordancia para la ECJ predominando en este caso el carácter investigador del estudio 16 vs 9. Para SGB y EM las diferencias de puntuación señalan la misma dirección que la de las valoraciones cualitativas, predominando la investigación en los estudios de EM 11 vs 6, y el equilibrio entre vigilancia e investigación 14 vs 12 en SGB.

## DISCUSIÓN



## 5. Discusión

Algunos de los artículos que constituyen la base de esta tesis han sido escritos a partir de trabajos desarrollados en el marco de tareas propias de la vigilancia epidemiológica [7;8]. Sin embargo, como publicaciones científicas [7-11] (revisadas por pares) su relación con la vigilancia varía según la temática. En la Figura 14 se representa en tres bandas, una para cada temática, en flechas horizontales, continuas o discontinuas, las trayectorias de vigilancia existentes (internacionalmente bien arraigadas para enfermedades por priones, a demanda a nivel nacional para SGB) o futuras. Esta última, la propia para EM ha existido como pregunta relacionada con el posible aumento de la incidencia a nivel únicamente profesional (sociedades científicas de neurología) pero claramente internacional [138], sin constituir nunca una pregunta en el marco oficial de la salud pública.

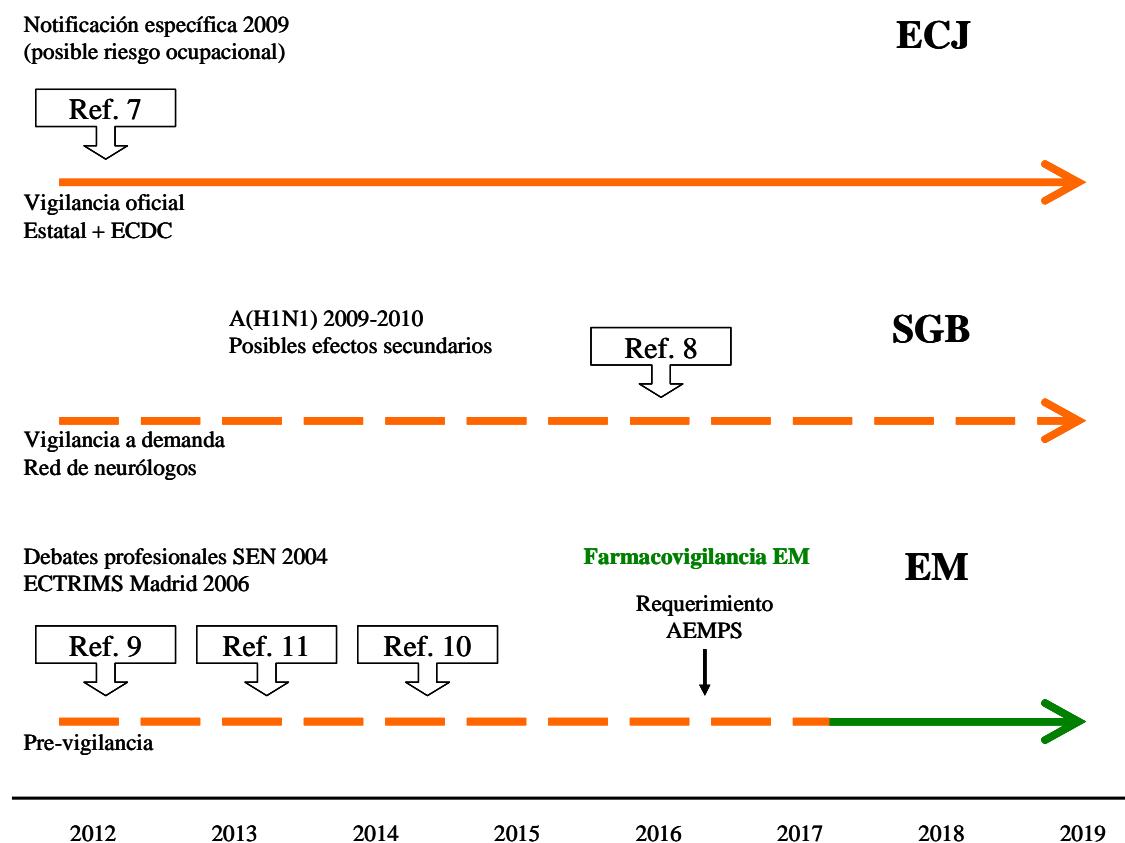


Figura 14. Esquema temporal de producción de artículos y relación con el sistema sanitario

Estas trayectorias de la vigilancia o monitorización de estas enfermedades que por definición tienden a la continuidad, contrastan con la presencia de los artículos de esta

tesis como fenómenos puntuales cuya publicación se produce durante el periodo 2012-2016, gestándose, sin embargo, durante los años precedentes en los que se alternaron tareas de vigilancia, investigación y formación en mis actividades en el área de epidemiología aplicada.

A continuación se discuten aspectos de cada una de estas patologías enfatizando en cada uno de ellos la dinámica de su desarrollo y la relación de los aspectos científicos con los de vigilancia.

### **5.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

Aunque el planteamiento inicial del abordaje del riesgo ocupacional fue la aparición de un caso en un patólogo, las discusiones apuntaban al interés de considerar el riesgo laboral tanto en profesiones sanitarias (médicos y otros trabajadores) como en las no sanitarias. La precisión inicial de los estudios analíticos mostró que solamente un estudio abordaba exposiciones ocupacionales utilizando todas las categorías mediante un estudio caso-control con diagnósticos obtenidos de certificados de defunción en Estados Unidos [115]. El único estudio de cohortes se focalizaba en granjeros en Reino Unido [139]. En general, las ocupaciones de los estudios analíticos revisados se agrupaban en dos grandes categorías, la de las ocupaciones relacionadas con salud y las relacionadas con cría ganadera y manipulación cárnica. Los hallazgos más importantes para estas últimas ocupaciones se muestran en la Tabla 15.

El sobre riesgo para ocupaciones relacionadas con animales fue sistemáticamente notificado por siete estudios [110;113;115;139-142], con un sobre riesgo estadísticamente significativo en el manejo de ranchos de granjas de ganado en Australia y el Reino Unido, trabajadores en mataderos en Reino Unido [139;140], y carniceros en Australia y Estados Unidos [115;140]. El estudio de gran tamaño realizado por Cocco et al. [115] fue el único que notificó el exceso de riesgo en otras muchas ocupaciones (14 de los 106 evaluados) que, en términos de posibles tipos de exposición, generalmente muestran características no relacionadas.

Tabla 15. Resumen de los principales resultados de los estudios epidemiológicos analíticos en ocupación y ECJe

Rama ocupacional	Estudio	Características metodológicas	Grupos específicos ocupacionales	Principales hallazgos, OR e IC-95%, si no se indica lo contrario
Trabajo relacionados con animales	Wientjens D et al. 1996 [141]	Meta-análisis caso-control 178 casos	-Trabaja con vacas -Trabaja con ovejas	1,7 (0,9-3,1) 1,6 (0,9-2,9)
	Cousens S et al. 1997 [139]	Estudio de cohorte	-Granjeros -Ganadero -Ganadería lechera -Granja con EEB -Matarifes, carniceros	p=0,03 p=0,01 p=0,01 p=0,003 NS
	Van Duijn C et al. 1998 [113]	Caso-control 405 casos	-Exposición a animales -Carniceros	NS 1,43 (0,45-4,60)
	Collins S et al. 1999 [140]	Caso-control 241 casos	-Granjeros -Hortelanos -Carniceros	2,59 (1,78-3,76) 3,43 (1,54-7,64) 3,97 (1,28-12,3)
	Nakamura Y et al. 2000 [110]	Caso-control 52 casos	-Contacto con animales	2,0 (0,4-10,0)
	Cocco P et al. 2003 [115]	Caso-control 636 casos	-Carniceros	6,8 (1,5-30,1)
	Ruegger J et al. 2009 [142]	Caso-control 66 casos	-Laboratorio de animales -Animales de granja	9,55 (1,41-64,49) NS
Otras ocupaciones	Cocco P et al. 2003 [115]	Caso-control 636 casos	-Artículos deportivos -Instaladores de teléfono -Ingenieros mecánicos -Finanzas públicas -Albañiles	18,3 (1,9-177) 7,2 (1,2-43,4) 6,0 (1,6-22,2) 5,5 (1,2-24,8) 5,0 (1,1-22,7)

NS = estadísticamente no significativo

La notificación del caso en el patólogo español que suscitó el estudio no era independiente de la bien conocida existencia de accidentes (cortes, pequeñas heridas, etc.) en profesionales que manipulan tejidos humanos. Sin embargo, las descripciones de las frecuencias de los mismos son escasas en la literatura científica.

Aceptando que el estudio de los profesionales sanitarios genera unos resultados básicamente negativos, motivo de preocupación es que los datos recogidos estaban directamente relacionados con la especialidad médica más que con la actividad profesional. Este hecho pudiera haber ocultado un exceso de riesgo de ECJe en sanitarios expuestos a lesiones dérmicas, fundamentalmente en zonas distales de extremidades superiores, al manipular instrumentos quirúrgicos reutilizables o

similares. A estos efectos puede tener valor el considerar que, a pesar de las dificultades encontradas para evaluar el riesgo quirúrgico de ECJe en un reciente meta-análisis y estudio de evaluación de la calidad de la evidencia científica [143], estudios basados en la utilización de registros poblacionales y hospitalarios sobre códigos diagnósticos y de procedimientos quirúrgicos al alta, sugieren la existencia de este riesgo cuando se incluyen en el análisis una latencia de al menos de 20 años [13;14] particularmente con la cirugía a edades menores de 30 años [144]. El posible sobre riesgo de la transfusión sanguínea es, sin duda, más discutible aunque descrito ocasionalmente con latencias de más de 10 años [145].

A efectos del riesgo quirúrgico y en particular a edades juveniles o de edad temprana adulta, podría tener sentido considerar la evidencia de la exposición accidental a instrumental quirúrgico durante las intervenciones por un número de profesionales sanitarios. En un estudio italiano [146], se observa que los cirujanos sufrieron lesiones parenterales en un 2% de las intervenciones, que en su mayoría fueron por pinchazos por agujas, con una menor proporción por corte de bisturíes y exposiciones conjuntivas (2 por 1.000 en cada caso). En un estudio realizado en Estados Unidos [147], el 99% de los residentes de cirugía habían sufrido una lesión por agujas en el último año de entrenamiento, con una media acumulada de heridas de 1,5 el primer año a 7,7 el quinto año de postgrado. Se encontró asociación entre ECJe y cortes y lesiones menores en el Reino Unido [15].

Los datos relativos a posibles profesiones de riesgo mostradas en la Tabla 15 relacionadas con ocupación en contacto con animales (cría, manipulación de tejidos de animales, etc.) sugieren que un grupo de interés para la vigilancia puede ser el de las profesiones de este tipo. Otra posible insuficiencia del sistema de vigilancia de ECJ, a efectos de investigar el riesgo ocupacional, es la falta de inclusión en el protocolo de datos, ocupaciones que permitan construir una matriz en la que se combine la profesión con la actividad (contacto con tejidos humanos). Éste sería un elemento a tener en cuenta en el posible perfeccionamiento del sistema en caso de que incorporen objetivos diferentes a los señalados en su diseño inicial, así como cambios en la incidencia de ECJ o aparición de variantes clínicas de posible nueva etiología.

## 5.2. Síndrome de Guillain-Barré

### 5.2.1. Naturaleza de la vigilancia SGB

De acuerdo con los planteamientos iniciales de Elsa Beskow importando el esquema de funciones de la salud pública en Estados Unidos del Centro Nacional de Salud Ambiental del CDC [73;74], la vigilancia del SGB que se ha planteado en España corresponde a la evaluación de su presencia como efecto secundario de la vacuna antigripal A(H1N1).



Figura 1. Funciones y servicios de la Salud Pública

En el propio esquema (Figura 1) se considera la presencia de un núcleo reservado a investigación, correspondiendo la periferia a diversos tipos de servicios. Como se señaló anteriormente el SGB ha estado históricamente implicado en la temática de la salud pública desde la observación antes citada de varios miles de casos post-vacunales en Estados Unidos, relacionados con el virus de la gripe porcina a mediados de los 70 [41-43]. Por otra parte, también son casos de SGB en una alta proporción, las notificaciones generadas por la vigilancia de PFA en menores 15 años que se lleva a cabo para garantizar, de forma rutinaria, la ausencia de casos de poliomielitis. La vigilancia del SGB y de la infección por el virus West Nile podría tener sentido en poblaciones específicas [148].

### 5.2.2. Interpretación de los hallazgos en SGB post-vacunal

El desarrollo de nuestro sistema de vigilancia para reaccionar contra posibles efectos adversos de la vacunación antigripal se basa en la coincidencia de agrupaciones temporales de casos de SGB en el período considerado de alto riesgo de 6 semanas post-inmunización, con un aumento superior al esperado en la incidencia de SGB. Sin embargo, la incidencia mensual de SGB, tanto notificada como registrada en todo el país no parece reflejar ningún impacto de la campaña de la vacuna pandémica 2009 o estacionales. Existen limitaciones en la presente aproximación debido a: a) dificultades para controlar la confusión de otras posibles causas de SGB, tales como infecciones respiratorias o gastrointestinales, ambas improbables en nuestra serie debido a la falta de tales antecedentes en 6 de nuestros 7 casos (Tabla 7); b) posible subnotificación; y c) bajo poder estadístico determinado principalmente por el tamaño de la población.

El hallazgo más relevante de nuestro estudio es la ausencia de casos de SGB posteriores a la administración de vacuna monovalente A(H1N1). Estos resultados negativos están de acuerdo con los resultados negativos que se obtuvieron en el estudio VAESCO [149] y la pequeña asociación observada en Victoria, Australia, basada en 3 casos [150]. No creemos que nuestros resultados sean totalmente concordantes con la razón de tasas de 2,41 (IC-95%: 1,14-5,11) que se encontró en la población de Medicare [151] de inmunizados entre octubre de 2009 y marzo de 2010, que habría cambiado a 2,92 (IC-95%: 1,03-8,30) si los casos con infecciones previas hubieran sido excluidos, asumiendo que la estacionalidad del SGB registró un pico en enero de 2010 como lo hizo en España.

En contraposición con los hallazgos del estudio ITANG [152], donde se empleó un diseño caso-control de 176 pacientes y caso-serie que señaló asociaciones pequeñas pero positivas con la vacuna VAET en 2010, nosotros no pudimos observar ningún impacto en la temporada de inmunización de 2010 ni de 2011. Mientras que la subnotificación de la red española no puede ser fácilmente estimada, continúan las dudas sobre la capacidad del estudio ITANG para eliminar la confusión residual del mayor efecto de las infecciones precedentes, OR igual a 23,8 y OR igual a 11,5 para infecciones respiratorias o gastrointestinales, respectivamente. A pesar de ello, la razón principal para sospechar un sesgo de alto riesgo en el estudio ITANG es la selección de

controles inclinada hacia baja proporción de vacunación con VAET en los controles hospitalarios. Los controles ITANG fueron reclutados entre pacientes con traumatismos después de eliminar a aquellos con problemas crónicos, una estrategia de selección que potencialmente habría excluido a aquellos en los que la vacuna VAET estaba indicada.

El escaso poder estadístico podría haber afectado a la interpretación de los resultados durante el período crítico de vigilancia (octubre 2009-abril 2011). Asumiendo similares políticas de inmunización en nuestra población y en todo el país, con un total de 960.000 y 156.000 personas en nuestra muestra vacunadas con VAET-2009 y A(H1N1) monovalente respectivamente, y considerando una incidencia esperada de SGB entre 2 y 4 por 100.000 en el período de riesgo de 42 días. La última cifra se debe al pico de enero de 2010, entonces un poder del 80% con un nivel alfa del 5% permitiría detectar un riesgo relativo igual a 4,4 y 5,9 respectivamente. A pesar de esta limitación, creemos que nuestros resultados apoyan la conclusión alcanzada en los estudios de Baxter et al. [153], del CDC [154] y de VAESCO [149] que indican que a pesar de la epidemia de SGB en 1976 en Estados Unidos la relación entre SGB y vacunas de cualquier tipo es improbable.

Nuestro estudio, comparado con los otros tres precedentes dirigidos a monitorizar o poner en evidencia causas potenciales de SGB (la notificación espontánea de sospecha de efectos adversos de medicamentos, análisis de series de casos autocontrolados y casos controles, etc.), afronta preguntas relacionadas con servicios de salud pública sobre procedimientos preferentes o alternativos para enfrentarse a la detección precoz de un potencial sobriesgo de SGB. Parecería que aspectos metodológicos y elementos logísticos relacionados con la pregunta que debe ser contestada son fundamentales; la velocidad en la activación de los mecanismos de vigilancia podría ser un tema clave. El análisis de series de casos autocontrolados en Nueva York, que se apoyó en un listado de 150 neurólogos activos notificadores y 2.495 neurólogos pasivos notificadores de departamentos neurológicos, fue considerado costoso [155]. Nuestro sistema, incardinado en departamentos neurológicos hospitalarios, se benefició del Servicio Nacional de Salud que da cobertura a poblaciones bien definidas en base a sus residencias geográficas, fue llevado a cabo por unos pocos neurólogos y realizado sin costes extras. El Sistema Nacional de Salud español está gestionado por autoridades regionales y la AEMPS es una institución estatal. La red española de neurólogos fue

muy activa durante la campaña de la vacuna monovalente A(H1N1) (los primeros meses de trabajo al final de 2009 y comienzos de 2010, aunque muy probablemente las bajas incidencias mensuales de 2010 y 2011 se debieron a infranotificación). La reducción del período de vigilancia de marzo 2009 a marzo 2010 podría haber mejorado la vigilancia con el apoyo oficial de las autoridades regionales.

Parecería que los estudios caso control de SGB que emplean controles poblacionales y que se insertan en hospitales así como las redes poblacionales podrían ser la mejor alternativa en poblaciones cubiertas por sistemas médicos públicos. Esta opción no excluye otros procedimientos, como series de casos de SGB autocontrolados, anidados o no dentro de una cohorte vacunal. En todos los sentidos, el conocimiento de la epidemiología del SGB en la población estudiada es muy ventajoso, especialmente porque la simetría en la exposición y la medida de los confusores en períodos de riesgo no alto o entre controles parece inevitable. Estas consideraciones nos llevarían a valorar las relaciones dentro del complejo triángulo “vacuna antigripal-infecciones respiratorias-SGB” donde los autores están de acuerdo en las claras ventajas de la vacunación antigripal puesto que puede prevenir una proporción de infecciones respiratorias que podrían causar SGB.

### **5.2.3. Perspectivas de futuro en vigilancia del SGB**

Los antecedentes históricos de aparición de brotes o simplemente sospechas de que ciertos casos de SGB están relacionados con exposiciones evitables (vacunas - antigripales fundamentalmente-, tratamientos -por ej. glangliósidos-, infecciones -virus Zika-), sugieren la posible reactualización de la necesidad de esta vigilancia. Como en el caso de la vacuna antigripal, es muy posible que las coordenadas poblacionales, residencia, edad, tiempo u otras que la determinen, exijan su adaptación a las nuevas circunstancias.

La identificación de mosquitos *Aedes aegypti* portadores del virus Zika en España está aun por determinar. El único vector probable para transmisión de virus Zika presente en la actualidad en España y países mediterráneos de nuestro entorno es *Aedes albopictus*. Los estudios realizados hasta la fecha revelan la baja competencia del mismo en la transmisión de Zika; además, no se ha notificado ningún caso transmitido



por esta vía en nuestro país ni en otros de nuestro entorno en los que existe el mismo vector. De los casos notificados en España, la mayoría han sido importados, excepto dos en los que la transmisión fue por vía sexual y cinco por transmisión vertical (dos recién nacidos con infección congénita por virus Zika y tres fetos en interrupciones voluntarias de embarazos). Es posible que fuera de interés considerar la conveniencia de disponer de un sistema de vigilancia de SGB en poblaciones a riesgo de infección por virus Zika para lo cual debería reformarse la red de hospitales disponibles actualmente para la vigilancia. El documento de la OMS [156] recomienda entre otros puntos:

- 1) Intensificar la investigación en torno a la relación entre los nuevos conglomerados de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, y el virus Zika.
- 2) Para facilitar esta investigación y asegurar que los resultados se obtengan lo más rápido posible se debe:
  - a. estandarizar y mejorar la vigilancia de la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré, en particular en las zonas de transmisión conocida del virus del Zika y las zonas en riesgo;
  - b. empezar a trabajar en la formulación de la posible definición de caso de la “infección congénita por el virus del Zika”;
  - c. transmitir rápidamente a la Organización Mundial de la Salud los datos clínicos, virológicos y epidemiológicos relacionados con las mayores tasas de microcefalia o síndrome de Guillain-Barré y transmisión del virus del Zika para facilitar la comprensión internacional de estos eventos, guiar el apoyo internacional necesario para los esfuerzos de control y priorizar la investigación adicional y el desarrollo de productos.

### **5.3. Esclerosis Múltiple**

#### **5.3.1. Marco de trabajo en EM**

De acuerdo con una sugerencia [157] incorporada al debate en una reunión de profesionales de salud pública y mental, el análisis de impacto en salud y prevención de enfermedades como la enfermedad de parkinson o la de la EM, con fuerte impacto

cognitivo en fases medias o avanzadas del curso clínico correspondía al campo de la salud mental [158]. En los artículos objeto de esta tesis, las cuestiones fundamentales planteadas en los mismos están relacionadas con la medida de frecuencia de enfermedad, tanto prevalencia [9] como incidencia [10] y su variación geográfica y temporal.

### **5.3.2. Operatividad e implicaciones del método de captura-recaptura en Lisboa-norte**

Posiblemente el hallazgo más importante que subyace al uso del método de C-RC, tanto en la muestra prevalente como en el periodo de incidencia estudiado, es la existencia de dependencia negativa, es decir, el número de casos correspondiente a la intersección de las dos fuentes de información, Centros de Salud de atención primaria y Hospital Santa María, era menor del esperado. La interpretación de esta asociación, como reveladora de una ausencia de casos incidentes, sugería que las mediciones de mayor validez eran las no sometidas a corrección por captura-recaptura, a pesar de que constituyesen infraestimación de la incidencia real.

Uno de los métodos tradicionales de búsqueda de casos en enfermedades crónicas, como la EM, es el denominado “bola de nieve” en el que, ante próximos esfuerzos progresivos de identificación de los casos, se llega a incluir la inmensa mayoría de los correspondientes al periodo de estudio o a la fecha de prevalencia. El hecho que nuestros datos parece revelar es que la incidencia sugería más una relación con el proceso diagnóstico de casos nuevos que con el de identificación de pacientes crónicos con escasa relación con servicios de neurología. Parecía inevitable la consideración de las políticas introducidas en Portugal como consecuencia de la crisis económica, apenas mencionadas en de Sá et al. [10]. La posible relación de este fenómeno con un empeoramiento del exceso de tratamientos a los casos más recientes, ya que la prescripción de fármacos inmunomoduladores sólo podía hacerse en el hospital de Santa María no parece haberse subsanado ante la escasez de casos incidentes en 2008, 2009 y 2010, tanto en los centros de salud de atención primaria como en las consultas del servicio de neurología del HSM. Este patrón conjuntamente con la interpretación sugerida podría ser posible si la demanda de fármacos fuera intermitente en el curso

clínico y relacionada con la existencia de brotes. La pregunta pertinente en un sistema de vigilancia podría estar relacionada con la monitorización de la incidencia y a la vez del tratamiento de casos nuevos.

Por otra parte, una cuestión que requiere respuesta, antes de abordar el posible sesgo independiente de la edad al comienzo, es la validez de nuestras medidas corregidas por C-RC y la significación de los resultados de las mismas a la luz de la infrecuente distribución por edad de la EM en nuestra población a estudio.

### **5.3.3. Monitorización de la incidencia**

En los países occidentales la esclerosis múltiple constituye un trastorno discapacitante frecuente, tratable, que afecta a la población joven. En España, el Sistema Nacional de Salud brinda el acceso al diagnóstico y tratamiento a los pacientes con EM, generalmente gestionados por neurólogos. Existe la Sociedad Española de Neurología (SEN), con alrededor de 2.000 socios, un grupo bien establecido de investigación sobre EM (Grupo de Estudio en Enfermedades Desmielinizantes) [156;159] y una Red de investigación de EM respaldada por fondos públicos [156;160].

Varias observaciones sugieren que la incidencia de EM en España y en otros países del sur de Europa ha aumentado en las últimas décadas. De hecho, algunas observaciones sugieren que puede alcanzar o incluso superar la magnitud mostrada entre las poblaciones del norte de Europa [124;126]. Sin embargo, existe una controversia sobre si este aumento es real o debido a la creciente detección de enfermedad no diagnosticada anteriormente. Los cambios en los criterios diagnósticos - que son más sensibles ahora que en el pasado-, el papel creciente de los neurólogos en el manejo de la enfermedad, el uso de técnicas más específicas de laboratorio y de imágenes y la aplicación de nuevas herramientas terapéuticas desconocidas hace sólo unos pocos años, todos contribuyen a una mayor conciencia de la enfermedad tanto en los trabajadores de la salud como en los pacientes. La revisión sistemática reciente de estudios de incidencia sobre la EM entre las poblaciones del Área Económica Europea, dirigida por investigadores del CNE del ISCIII en España [11], no pudo resolver esta controversia.

En España, en los últimos veinticinco años varios estudios han abordado el posible aumento de la incidencia, pero es difícil resumir sus resultados dada la variedad de sus métodos, población y distribuciones de edad. Recientemente, el Comité Europeo de Tratamiento e Investigación en EM se ocupó del hipotético aumento de la EM en España. La colaboración entre varios grupos en España que participan en el estudio de los cambios reales en la incidencia de la EM podría conseguir datos de calidad.

#### **5.3.4. Otros posibles aspectos en la vigilancia en EM**

Aun constituyendo un posible incremento de la incidencia de EM la razón fundamental para una monitorización de la misma, existen múltiples cuestiones que podrían determinar objetivos de la vigilancia de esta enfermedad como ejemplos paradigmáticos de las enfermedades crónicas.

En general, en el momento actual existen diversas cuestiones epidemiológicas en EM incompletamente estudiadas. Entre ellas se incluyen la comorbilidad, el pronóstico a largo plazo (calidad de vida, discapacidad y muerte) y su relación con factores de diagnóstico [161;162], los cambios en la percepción de la salud durante un largo tiempo [163;164], la aparición de depresión [165], la efectividad en la vida real de los agentes modificadores de la enfermedad más allá de su eficacia en ensayos clínicos [166], los efectos secundarios asociados con las terapias actuales [167], los riesgos de cáncer relacionados con la EM [168;169], los efectos adversos en la gestación [170], los posibles efectos teratogénicos de las terapias modificadoras de la enfermedad [171], o los riesgos a largo plazo de enfermedad de parkinson [172], caídas[173], tromboembolismo[174], y epilepsia [175]. En el momento actual, varios grupos en España disponen de bases de datos locales con información de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple. La coordinación y agregación de esa información podría ser muy útil para la ejecución de estudios de cohortes y de casos y controles relevantes. La investigación en servicios sanitarios se puede realizar de forma particularmente ventajosa a partir de estas bases de datos disponibles ya que la información recopilada de varias cohortes a largo plazo puede proporcionar el material adecuado para probar ciertas hipótesis relacionadas con el tipo de problemas antes citados.

La existencia de posibles consecuencias negativas de los tratamientos con fármacos inmunomoduladores utilizados durante más de 2 décadas o las de tratamientos recientes con anticuerpos monoclonales han sido consideradas por la AEMPS de forma que, junto con la SEN, se ha planteado la firma de un convenio de colaboración entre la AEMPS y el ISCIII para el abordaje de la farmacovigilancia en la EM. El desencadenante de la propuesta ha sido la percepción de alta frecuencia de una serie de patologías variadas entre la que destaca la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las infecciones derivadas de la depleción de células inmunitarias y la cardiotoxicidad de algunas de las medicaciones, con frecuencia constituidas por anticuerpos monoclonales como primera generación de tratamientos posteriores a los interferones-beta y el glatiramer acetato [176].

### **5.3.5. Puesta en marcha de una posible vigilancia de EM**

Resumiendo brevemente los objetivos más plausibles de la vigilancia de la EM, como los incluidos en cambios en su incidencia y manejo supervisado, factores de riesgo y factores pronósticos, las preguntas más importantes a responder se relacionan con los conocimientos existentes y la disponibilidad de recursos humanos en nuestro país.

En España, según los resultados preliminares de una revisión sistemática, existen 44 estudios de prevalencia desde 1968 hasta 2008 llevados a cabo en diversos lugares geográficos (García López, F. et al., en elaboración). En estos estudios, la prevalencia bruta, no ajustada por edad ni sexo, ha aumentado de modo sostenido y creciente desde cifras de 5-6 casos por cada 100.000 habitantes hasta cifras cercanas a 80 o de hasta 125 casos por 100.000 habitantes.

Aunque en menor número, en España también ha habido estudios de incidencia. De hecho, uno de los estudios de esta tesis [11], realizado por investigadores del área de Epidemiología Aplicada del CNE y del Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) en colaboración con otros autores, se incluyeron dos estudios españoles, en el Bajo Aragón y en Alcoy, que obtuvieron determinaciones seriadas de incidencia en el tiempo. En ellos se apreció una fluctuación muy importante en el número de casos por 100.000 años-persona y sin

tendencia anual creciente de forma clara, probablemente debido al escaso número de casos nuevos.

En España, los estudios enfocados en áreas relativamente pequeñas, entre 30.000 y 100.000 habitantes, han sido muy fructíferos en la determinación de la prevalencia, al permitir una búsqueda y rastreo de casos más exhaustiva; sin embargo, ese tamaño de poblaciones no es suficiente para obtener cifras estables para los estudios de incidencia, que son el factor decisivo para vigilar posibles factores ambientales relacionados con la etiología de la enfermedad. En el resto de Europa de acuerdo con nuestra revisión [11], se observan dos patrones claramente distintos: un aumento de la incidencia en los países nórdicos hasta mediados de los años 80 para disminuir después; y, posteriormente, un aumento sostenido en la Italia peninsular e insular (Cerdeña y Sicilia), así como finalmente el aparecido en Grecia, aunque ésta partía de cifras de incidencia previas menores.

El diseño de un sistema de vigilancia/monitorización de EM relacionado con los objetivos citados anteriormente supondría:

1. Diseñar los componentes y el funcionamiento de un sistema de la incidencia de la EM en determinadas poblaciones españolas con experiencia en la detección de casos prevalentes, con objeto de evaluar posibles cambios temporales en la incidencia que sugieran la presencia de factores ambientales etiológicos.
2. Establecer una cohorte retrospectiva de pacientes con EM tratados por determinados grupos de investigación españoles, que permitiera estudiar aspectos pronósticos y etiológicos de la enfermedad que sólo pueden abordarse con grandes bases de datos incluyendo la farmacovigilancia.
3. Iniciar trabajos de colaboración entre grupos nacionales de investigación en EM y el ISCIII que permitan avanzar en el desarrollo de la investigación social y en servicios de salud, que puedan dar lugar a la posible creación de un registro de EM.

#### 5.4. Vigilancia vs investigación

Una consideración inmediata de los resultados obtenidos en la Tabla 14, referidos a la proporción de ítems respondida positivamente, sugiere que el equilibrio entre el binomio vigilancia vs investigación de los trabajos de esta tesis para cada una de las enfermedades es muy variado.

En el caso de la ECJ, basándose en un sistema de vigilancia bien establecido parece predominar la respuesta positiva a características de la vigilancia (7/8) frente al de investigación (6/8). En los relativos a SGB las proporciones son iguales (6/8) y en el caso de la EM predomina la proporción positiva en investigación (5/8) frente a vigilancia (3/8). Aun a riesgo de un subjetivismo excesivo, se señalan a continuación las razones más importantes para la puntuación asignada en los ítems más decisivos. La respuesta negativa a los ítems 3 y 4, comprensible en la discusión del artículo y reflejada en la dudosa validez de la clasificación profesional (especialidad en lugar de actividad) como exposición de riesgo y en la escasa potencia estadística de la comparaciones (por bajo tamaño muestral), penaliza el valor científico del trabajo cuya finalidad no coincide con los objetivos de la vigilancia de ECJ (identificar cambios en la incidencia y cuadro clínico de la ECJ como consecuencia de la exposición a vacuno [177]).

En el caso del SGB el equilibrio parece conseguirse por fracaso en el cumplimiento de 2 de las 8 condiciones aunque para diferentes ítems: los relacionados con la medida de lo ya conocido y con disponibilidad de estudios experimentales (descalificándolo como vigilancia) y los relativos al tamaño de muestra no establecido y a la falta de análisis estadístico en profundidad (que limitan su valor como investigación).

En cuanto a EM, llama la atención que la fortaleza de significación de los estudios como vigilancia se debe a la falta de hipótesis previas, ausencia de diseño experimental e indefinición previa del tamaño de muestra. Por el contrario, refuerzan su valor como investigación el que genera nuevo conocimiento; que el análisis estadístico ha sido

detallado; que los resultados son generalizables y como anteriormente se señala pueden dar lugar a nuevas prácticas de salud pública sin que exista en la actualidad el responsable de la reacción a los hallazgos, por ejemplo, la infraestimación de la incidencia en el norte de Lisboa (quizás relacionada con la externalización del diagnóstico neurológico) o la presencia de un posible aumento de la incidencia. El surgimiento de un mandato de farmacovigilancia modificaría el carácter de estos estudios en un futuro aproximándolos a la salud pública.

El hecho de que los criterios de Catchpole puedan corresponder a aspectos muy diferentes del contenido de cada estudio, incluyendo potenciales destinatarios de los resultados, como se sugiere en la Tabla 16, plantea la justificación de su elección y señala un punto de partida para su discusión y posible perfeccionamiento.

Tabla 16. Naturaleza de los ítems de la propuesta de Catchpole

	VIGILANCIA	NATURALEZA DEL ÍTEM	INVESTIGACIÓN	ORDEN
1	Puede contribuir al conocimiento (comprensión), pero sobre todo trata de la medida de lo ya conocido	Resultados	Genera nuevo conocimiento (sobre lo que funciona y lo que no funciona)	5
2	Habitualmente no se basa en hipótesis específicas (a parte de la referida a posibles cambios de frecuencia o distribución del objeto de la vigilancia)	Teoría base	Se basa en una hipótesis	1
3	Nunca implica experimentos o asignación intencional de los sujetos a diferentes intervenciones	Metodología	Puede implicar experimentos, nuevas intervenciones o asignación intencional de los sujetos a diferentes intervenciones	2
4	Rara vez esta basado en un tamaño de muestra científicamente definido	Diseño	Se basa en un tamaño de muestra científicamente validado (no en el caso de estudios piloto)	3
5	El análisis estadístico suele limitarse a medidas sencillas de tendencia o distribución	Análisis de datos	El análisis estadístico de los datos se lleva a cabo en profundidad	4
6	Los resultados pueden ser generalizables	Validez externa	Los resultados son generalizables y por lo tanto publicables	6
7	La responsabilidad de la respuesta deberá estar siempre bien definida	Destinatarios del resultado	La responsabilidad de la reacción ante los hallazgos no esta necesariamente definida	7
8	Los hallazgos pueden dar lugar a prácticas clínica o de salud pública establecidas	Tipo de traslación de resultados	Los hallazgos pueden dar lugar a nuevas prácticas clínicas o de salud pública	8



En resumen, podría decirse que desde el punto de vista de direccionalidad, la actividad en ECJ surge de la vigilancia establecida, la de EM de la investigación y la de SGB se impulsa desde los dos ámbitos.

## **CONCLUSIONES**

## 6. Conclusiones

Teniendo en cuenta los objetivos de este trabajo se puede concluir lo siguiente:

### **Riesgo ocupacional de ECJe en personal sanitario**

- En países industrializados las personas afectadas por la ECJe muestran una amplia y variada panorámica de profesiones sanitarias y especialidades médicas.
- El análisis no apoya la existencia de un exceso de riesgo ocupacional para estas profesiones.
- Lo anterior no excluye que algunas profesiones en las que se ejerce un contacto directo con tejidos de alta infectividad para humanos pueda existir un sobre-riesgo.

### **Riesgo para SGB de la vacuna antigripal A(H1N1)**

- A pesar de las limitaciones de potencia estadística y de existencia de sesgo de notificación en 2010-2011, es improbable que haya existido en España un aumento de incidencia de SGB asociado a las inmunizaciones con la vacuna monovalente A(H1N1)pdm09 o trivalentes o presencia de casos secundarios a las mismas.

### **Problemática en EM**

- Las técnicas de captura-recaptura aplicadas a datos crudos y fuentes de información dependientes deberían ser utilizadas con cautela.
- La incidencia de EM en Lisboa-Norte es discretamente inferior a la proporcionada en estudios de poblaciones europeas. Las técnicas de C-RC sugieren infraestimaciones relacionadas con la búsqueda de casos.
- El aumento de la incidencia de EM observada en poblaciones del área económica europea no está restringido a mujeres y sugiere relación con las mejoras diagnósticas.
- Existen múltiples razones para considerar la necesidad de la monitorización de la incidencia de EM en estas poblaciones.

**Relaciones entre las tareas de vigilancia y de investigación**

- Independientemente de las características diferenciales, administrativas, éticas, legales, etc. existentes entre la actividad de vigilancia e investigación, estos estudios muestran perfiles diferentes y específicos relacionados con la naturaleza de sus contenidos.
- La investigación sobre riesgo ocupacional en ECJe ha requerido la existencia previa de un sistema de vigilancia europeo incardinado en tareas de salud pública.
- Un sistema de vigilancia de SGB latente posibilita la investigación inmediata, ante una percepción de riesgo.
- Los datos de incidencia de EM, las consideraciones metodológicas y planteamientos recientes en farmacovigilancia sugieren la necesidad del diseño de herramientas clínico-epidemiológicas de utilidad en prevención de brotes y/o patología asociada.
- Esta valoración sugiere que, en actividades de salud pública relacionadas con estos sistemas de vigilancia estudiados, la presencia de investigación previa, simultánea o posterior es sistemática, de forma que, desde el punto de vista de direccionalidad, la actividad en ECJ surge de la vigilancia establecida, la de EM de la investigación y la de SGB se impulsa desde los dos ámbitos.

# **AGRADECIMIENTOS**

## 7. Agradecimientos

A Jesús de Pedro Cuesta, por su insuperable labor como director de esta tesis, por haberme ayudado y aportado tanto personal como profesionalmente, con generosidad y mucha paciencia. Ha sido fundamental para la realización de este trabajo.

Al personal del departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid, por las facilidades dadas y la amabilidad con la que me han tratado durante todo el proceso de esta tesis.

A mis compañeros y amigos del Centro Nacional de Epidemiología y Escuela Nacional de Sanidad, cuyo contacto a través de los últimos años me han enriquecido tanto intelectual como humanamente, de una manera que previamente no había imaginado.

A mis compañeros de área, Fernando, María, Fuen, Mamen y muy especialmente a *San Javier Almazán*, que han soportado de forma indecible mis desvaríos continuos en esta larga andadura.

A mis amigos, de aquí y de allí, de acá y de allá, de Madrid y de Salamanca, por escuchar y reír conmigo, en los momentos de flaqueza particularmente en los de los últimos años, que han sido bastante habituales. Sin el apoyo de Valen, Mari Luz, Manu, Virgi, Maikel, Rita, Miguel, Chuchi, Cris, Silvia, Montse, Pepa, Nacho, Diana ... hubiera perecido en el intento.

A Teresa, que me introdujo en el maravilloso mundo de la estadística y la investigación científica. A pesar de la lejanía siempre la he tenido en mi mente como ejemplo de superación y tesón en las cosas bien hechas.

Y finalmente a mi familia, especialmente a mis padres que me lo han dado todo sin exigir nada a cambio, a mis hermanos y sobrinos (Paula, Hugo y Marcos) que me han dado fuerzas para poder llevar a buen término este trabajo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## 8. Bibliografía

- [1] Davies SC, Winpenny E, Ball S, Fowler T, Rubin J, Nolte E. For debate: a new wave in public health improvement. *Lancet*. 2014;384(9957):1889-95.
- [2] National Public Health Partnership. Preventing Chronic Disease: A Strategic Framework. Australian Health Ministers' Advisory Council. 2001. (Fecha de acceso: 22/3/2017). Disponible en: [http://www.commed.vcu.edu/Chronic\\_Disease/2015/NPHPPProject.pdf](http://www.commed.vcu.edu/Chronic_Disease/2015/NPHPPProject.pdf)
- [3] National Public Health Partnership. Preventing Chronic Disease: A Strategic Framework. Australian Health Ministers' Advisory Council. 2001. Págs:4-5. (Fecha de acceso: 22/3/2017). Disponible en: [http://www.commed.vcu.edu/Chronic\\_Disease/2015/NPHPPProject.pdf](http://www.commed.vcu.edu/Chronic_Disease/2015/NPHPPProject.pdf)
- [4] Public Health Agency of Canada. Canadian Chronic Disease Surveillance System (CCDSS) Aggregate Datasets by Disease. Public Health Agency of Canada. 2015. (Fecha de acceso: 23/3/2017). Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/data-donnees/hpcdp-pspmc/>
- [5] Thurman DJ, Kraus JF, Romer CJ. Standards for Surveillance of Neurotrauma. Geneva. Switzerland: World Health Organization, Safety Promotion and Injury Control, Division of Emergency and Humanitarian Action; 1995.
- [6] Riley L, Guthold R, Cowan M, Savin S, Bhatti L, Armstrong T, et al. The World Health Organization STEPwise Approach to Noncommunicable Disease Risk-Factor Surveillance: Methods, Challenges, and Opportunities. *Am J Public Health*. 2016;106(1):74-8.
- [7] Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, et al. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. *Euro Surveill*. 2012;17(15).
- [8] Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Garcia Lopez FJ, Ara-Callizo JR, Avellanal F, Casasnovas C, et al. Guillain-Barre syndrome following the 2009 pandemic monovalent and seasonal trivalent influenza vaccination campaigns in Spain from 2009 to 2011: outcomes from active surveillance by a neurologist network, and records from a country-wide hospital discharge database. *BMC Neurol*. 2016;16:75.
- [9] de Sa J, Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Sempere A, de Pedro-Cuesta J. Capture-recapture as a potentially useful procedure for assessing prevalence of multiple sclerosis: methodologic exercise using Portuguese data. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):209-16.
- [10] de Sa J, Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Garcia-Lopez F, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis in Northern Lisbon, Portugal: 1998-2007. *BMC Neurol*. 2014;14:249.
- [11] Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Garcia-Merino A, de Sa J, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring. *BMC Neurol*. 2013;13:58.
- [12] Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol*. 1998;8(3):499-513.



- [13] de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Rabano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):204-12.
- [14] Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda J, Cruz M, Molbak K, Laursen H, et al. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology*. 2008;31(4):229-40.
- [15] Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2008;63(3):347-54.
- [16] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347(9006):921-5.
- [17] Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363(9407):417-21.
- [18] Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):296-304.
- [19] de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Almazan J, Stoeck K, Mellina V, Puopolo M, et al. Human transmissible spongiform encephalopathies in eleven countries: diagnostic pattern across time, 1993-2002. *BMC Public Health*. 2006;6:278.
- [20] Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn CM, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet*. 2005;118(2):166-74.
- [21] Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64(9):1586-91.
- [22] Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain*. 2004;127(Pt 10):2348-59.
- [23] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network. ECDC. 2017. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/EN/HEALTHTOPICS/VARIANT\\_CREUTZFELDT-JAKOB\\_DISEASE\(VCJD\)/eurocjd/Pages/default.aspx](http://ecdc.europa.eu/EN/HEALTHTOPICS/VARIANT_CREUTZFELDT-JAKOB_DISEASE(VCJD)/eurocjd/Pages/default.aspx)
- [24] Neeleman E, Molhoek R. CJD-NQUEST Manual. Data entry software for CJD-Surveillance. 1998. Rotterdam, Erasmus University. Dpt Epidemiology and Biostatistics.
- [25] Forsberg A, Press R, Einarsson U, de Pedro-Cuesta J, Holmqvist LW. Disability and health-related quality of life in Guillain-Barre syndrome during the first two years after onset: a prospective study. *Clin Rehabil*. 2005;19(8):900-9.
- [26] Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, de Pedro-Cuesta J. Epidemiological surveillance of Guillain-Barre syndrome in Sweden, 1996-1997. Network members of the Swedish GBS Epidemiology Study Group. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(2):104-10.

- [27] Cockerell OC, Gupta S, Catchpole M, Sander JW, Shorvon SD. The British Neurological Surveillance Unit: a nation-wide scheme for the ascertainment of rare neurological disorders. *Neuroepidemiology*. 1995;14(4):182-7.
- [28] Jiang GX, Cheng Q, Link H, de Pedro-Cuesta J. Epidemiological features of Guillain-Barre syndrome in Sweden, 1978-93. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(5):447-53.
- [29] Jiang GX, Cheng Q, de Pedro-Cuesta J. Basis for public health surveillance of Guillain-Barré syndrome in Sweden. *Eur J Public Health*. 1998;8:197-202.
- [30] Koobatian TJ, Birkhead GS, Schramm MM, Vogt RL. The use of hospital discharge data for public health surveillance of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1991;30(4):618-21.
- [31] Oostvogel PM, Spaendonck MA, Hirasings RA, van Loon AM. Surveillance of acute flaccid paralysis in The Netherlands, 1992-94. *Bull World Health Organ*. 1998;76(1):55-62.
- [32] Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105-23.
- [33] Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barre syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(4):287-92.
- [34] Valenciano L, Najera E, Gallardo FP, Gonzalez A, Enrech J. Outbreak of paralytic illness of unknown etiology in Albacete, Spain. *Am J Epidemiol*. 1971;94(5):450-6.
- [35] Diez-Tejedor E, Gutierrez-Rivas E, Gil-Peralta A. Gangliosides and Guillain-Barre syndrome: the Spanish data. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):251-6.
- [36] Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capella D, Palop V, Laporte JR. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. *BMJ*. 1992;305(6865):1330-1.
- [37] Matias-Guiu J, Martin R, Blanquer J, Gonzalez MJ, Falip R, Oltra A, et al. Incidence of Guillain-Barre syndrome and ganglioside intake in Alcoi, Spain. *Neuroepidemiology*. 1993;12(1):58-60.
- [38] Cheng Q. Epidemiological and public health studies on Guillain-Barré syndrome in Sweden [Tesis]. Stockholm. Sweden: Karolinska Institute; 1999.
- [39] Jiang GX. Guillain-Barré syndrome in Sweden. From clinical epidemiology to public-health surveillance [Tesis]. Stockholm. Sweden: Karolinska Institute; 1996.
- [40] Torres de Mier M, Masa Calles J. Vigilancia de PFA en España. Resultados año 2015. Instituto de Salud Carlos III. 2016. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf\\_2016/Vigilancia\\_de\\_PFA\\_Espana\\_2015.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2016/Vigilancia_de_PFA_Espana_2015.pdf)
- [41] Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barre syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med*. 1981;304(26):1557-61.

- [42] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1797-802.
- [43] Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barre syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol*. 1991;133(9):940-51.
- [44] Cuadrado JL, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J, et al. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barre syndrome in Spain, 1998-1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurological Sciences*. 2004;25(2):57-65.
- [45] Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsen P, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33723.
- [46] Swedish Medical Products Agency. Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations. Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. MPA. 2011. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: [https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinventeringsrapport\\_pandemrix\\_110630.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/Fallinventeringsrapport_pandemrix_110630.pdf)
- [47] Jokinen J, Nohynek H, Honkanen J, Vaarala O, Partinen M, Hublin C, et al. Increased risk of narcolepsy observed also among adults vaccinated with Pandemrix in Finland. National Institute for Health and Welfare. 2014. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: [https://www.thl.fi/fi/web/thlfi-en/whats-new/press-releases-and-news/press-release/-/asset\\_publisher/dwJikhRa3Ejc/content/increased-risk-of-narcolepsy-observed-also-among-adults-vaccinated-with-pandemrix-in-finland](https://www.thl.fi/fi/web/thlfi-en/whats-new/press-releases-and-news/press-release/-/asset_publisher/dwJikhRa3Ejc/content/increased-risk-of-narcolepsy-observed-also-among-adults-vaccinated-with-pandemrix-in-finland)
- [48] Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015;7(294):294ra105.
- [49] Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun*. 2014;50:1-11.
- [50] Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013;346:f794.
- [51] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Enhanced monitoring of vaccine safety for 2009 pandemic vaccines. ECDC. 2013. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/vaccines/pages/vaccine-safety.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/pages/vaccine-safety.aspx)
- [52] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. ECDC. 2014. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en:

[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/vaccines/pages/vaccine-safety.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/pages/vaccine-safety.aspx)

- [53] Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet*. 2016;387(10020):719-21.
- [54] Fogdell A, Olerup O, Fredrikson S, Vrethem M, Hillert J. Linkage analysis of HLA class II genes in Swedish multiplex families with multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;48(3):758-62.
- [55] Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9.
- [56] Baranzini SE, Nickles D. Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):239-45.
- [57] Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Soderstrom M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2000;181(1-2):56-64.
- [58] Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Lopez-Abente G, Link H. Birth cohort effects in multiple sclerosis. *Ann Epidemiol*. 2003;13(4):252-60.
- [59] Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler*. 2009;15(6):661-7.
- [60] Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. 1995;47(4-5):425-48.
- [61] Cabre P. Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience. *J Neurol Sci*. 2007;262(1-2):117-21.
- [62] Benito-Leon J. Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology*. 2011;36(3):148-9.
- [63] Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Messina S, Bruno E, Quattrocchi G, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30-year survey. *Mult Scler*. 2011;17(3):273-80.
- [64] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004;63(5):838-42.
- [65] Flachenecker P, Stuke K. National MS registries. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 6:102-8.
- [66] Ahlgren C, Oden A, Toren K, Andersen O. Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(5):313-20.
- [67] Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva L, Bufill E, Cano A, et al. [Multiple sclerosis epidemiological situation update: pertinence and set-up of a population based registry of new cases in Catalonia]. *Rev Neurol*. 2010;50(10):623-33.
- [68] Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011;343:d5956.

- [69] Hall H, Correa A, Yoon P, Braden C. Lexicon, Definitions, and Conceptual Framework for Public Health Surveillance. MMWR. 2012. 61 Págs:10-14. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/su6103.pdf>
- [70] Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Resource Center. Division of Health Informatics and Surveillance (DHIS). 2015. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <https://www.cdc.gov/surveillancepractice/>
- [71] Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre Discapacidad, Autonomía personal y Situaciones de Dependencia (EDAD). Metodología. INE. 2010. (Fecha de acceso: 27/3/2017). Disponible en: <http://www.ine.es/metodologia/t15/t1530418.pdf>
- [72] World Health Organization. Sentinel Surveillance. WHO. 2017. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/sentinel/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/sentinel/en/)
- [73] Public Health Functions: Resources Organized by Essential Services. National Center for Environmental Health (CDC). 2017. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/ehs/10-essential-services/resources.html>
- [74] Beskow LM, Khoury MJ, Baker TG, Thrasher JF. The Integration of Genomics into Public Health Research, Policy and Practice in the United States. Community Genet. 2001;4(1):2-11.
- [75] Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol. 1978;3(6):565-6.
- [76] Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2011;29(3):599-612.
- [77] Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. MMWR. 2001;50(RR13):1-35.
- [78] Thacker SB, Parrish RG, Trowbridge FL. A method for evaluating systems of epidemiological surveillance. World Health Stat Q. 1988;41(1):11-8.
- [79] Chapman DG. Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. Univ Calif Public Stat. 1951;1:131-60.
- [80] Hook EB, Regal RR. The value of capture-recapture methods even for apparent exhaustive surveys. The need for adjustment for source of ascertainment intersection in attempted complete prevalence studies. Am J Epidemiol. 1992;135(9):1060-7.
- [81] Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. Epidemiol Rev. 1995;17(2):243-64.
- [82] Seber GAF. The effects of trap response on tag recapture estimates. Biometrics. 1970;26(1):13-22.

- [83] Sekar CC, Deming WE. On a method of estimating birth and death rates and the extent of registration. *Journal of the American Statistical Association*. 1948;44:101-15.
- [84] Ferrer Evangelista D, Ballester Diez F, Perez-Hoyos S, Igual Adell R, Fluixa Carrascosa C, Fullana Monllor J. [Incidence of pulmonary tuberculosis: application of the capture-recapture method]. *Gac Sanit*. 1997;11(3):115-21.
- [85] Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. [The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2002;50(2):219-32.
- [86] Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology*. 2003;22(1):65-74.
- [87] Alstadhaug KB, Olavsen J, Salvesen R. [Occurrence of multiple sclerosis in Nordland, 1970-1999]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(4):431-3.
- [88] Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler*. 2007;13(8):962-7.
- [89] Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Sorbello V, Reggio E, Maimone D, et al. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology*. 2005;65(8):1259-63.
- [90] Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):58-61.
- [91] Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia. *Mult Scler*. 2011;17(11):1282-9.
- [92] Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, Tola MR, Caniatti L, Govoni V, et al. Multiple sclerosis in the province of Ferrara : evidence for an increasing trend. *J Neurol*. 2007;254(12):1642-8.
- [93] Granieri E, Monaldini C, De Gennaro R, Guttmann S, Volpini M, Stumpo M, et al. Multiple sclerosis in the Republic of San Marino: a prevalence and incidence study. *Mult Scler*. 2008;14(3):325-9.
- [94] Guidetti D, Cavalletti S, Merelli E, Zanoni P, Simonazzi P, Sola P, et al. Epidemiological survey of multiple sclerosis in the provinces of Reggio Emilia and Modena, Italy. *Neuroepidemiology*. 1995;14(1):7-13.
- [95] Sundstrom P, Nystrom L, Forsgren L. Incidence (1988-97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):29-32.
- [96] Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):386-91.
- [97] Grimaldi LM, Salemi G, Grimaldi G, Rizzo A, Marziolo R, Lo Presti C, et al. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. *Neurology*. 2001;57(10):1891-3.

- [98] Joensen P. Multiple sclerosis incidence in the Faroe Islands 1986-2007. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(5):348-53.
- [99] Ragonese P, Salemi G, D'Amelio M, Gammino M, Aridon P, Savettieri G. Multiple sclerosis in southern Europe: Monreale City, Italy. A twenty-year follow-up incidence and prevalence study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(6):306-9.
- [100] Salemi G, Ragonese P, Aridon P, Scola G, Saporito V, Conte S, et al. Incidence of multiple sclerosis in Bagheria City, Sicily, Italy. *Neurol Sci.* 2000;21(6):361-5.
- [101] Catchpole M, Bosman A, Lazareck L. Surveillance or Research? *Field Epidemiology Manual.* 2015. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/w/wiki/surveillance-or-research>
- [102] Creutzfeldt Jakob Disease International Surveillance Network. *EUROCID.* 2014. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <http://www.eurocid.ed.ac.uk/index.html>
- [103] Berger JR, David NJ. Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology.* 1993;43(1):205-6.
- [104] Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology.* 1987;37(6):895-904.
- [105] Gorman DG, Benson DF, Vogel DG, Vinters HV. Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist. *Neurology.* 1992;42(2):463.
- [106] Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(9):1113-9.
- [107] Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol.* 1979;5(2):177-88.
- [108] Miller DC. Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med.* 1988;318(13):853.
- [109] Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease in health professionals in Slovakia. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(4):353-5.
- [110] Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H, Kitamoto T, et al. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol.* 2000;10(6):399-402.
- [111] Schoene WC, Masters CL, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Tyler HR, Moore FD, et al. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). Atypical clinical and pathological findings. *Arch Neurol.* 1981;38(8):473-7.
- [112] Sitwell L, Lach B, Atack E, Atack D, Izukawa D. Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med.* 1988;318(13):854.
- [113] van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, Zerr I, De Silva R, Wientjens DP, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during

- 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet*. 1998;351(9109):1081-5.
- [114] Weber T, Tumani H, Holdorff B, Collinge J, Palmer M, Kretzschmar HA, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by handling of dura mater. *Lancet*. 1993;341(8837):123-4.
- [115] Cocco PL, Caperna A, Vinci F. Occupational risk factors for the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Lav*. 2003;94(4):353-63.
- [116] Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Hernan MA. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom : findings from a population-based cohort. *J Neurol*. 2007;254(12):1736-41.
- [117] Benedikz J, Stefansson M, Guomundsson J, Jonasdottir A, Fossdal R, Gulcher J, et al. The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):208-10.
- [118] Granieri E, Malagu S, Casetta I, Tola MR, Govoni V, Paolino E, et al. Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol*. 1996;53(8):793-8.
- [119] Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Marchi D, Murgia SB, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology*. 2000;55(6):842-8.
- [120] Gronlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Gronning M, Mellgren SI. Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J Neurol*. 2000;247(2):129-33.
- [121] Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM. A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology*. 2006;66(2):182-6.
- [122] Joensen P. Multiple sclerosis: variation of incidence of onset over time in the Faroe Islands. *Mult Scler*. 2011;17(2):241-4.
- [123] Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(1):1-22.
- [124] Mallada-Frechin J, Matias-Guiu Guia J, Martin R, Lopez-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltran I, et al. [Multiple sclerosis incidence in the Alcoi Health district. 12-year-long study (1986-1997)]. *Rev Neurol*. 2000;30(12):1128-31.
- [125] Midgard R, Riise T, Svanes C, Kvale G, Nyland H. Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age-period-cohort analysis. *Brain*. 1996;119 ( Pt 1):203-11.
- [126] Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):89-93.
- [127] Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *Eur Neurol*. 2003;49(1):8-12.
- [128] Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, Sotgiu S, Satta WM, Mannu L, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):129-34.



- [129] Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, Tiberio M, Calabrese M, Ermani M, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler*. 2003;9(4):387-92.
- [130] Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, Midgard R. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(4):250-7.
- [131] Rosati G, Aiello I, Pirastru MI, Mannu L, Sanna G, Sau GF, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Northwestern Sardinia: further evidence for higher frequency in Sardinians compared to other Italians. *Neuroepidemiology*. 1996;15(1):10-9.
- [132] Cavalletti S, Merelli E, Cavazzuti M, Guidetti D. Frequency of MS in the province of Modena, 1970-1990. *Acta Neurol Scand*. 1994;90(6):377-81.
- [133] Celius EG, Vandvik B. Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur J Neurol*. 2001;8(5):463-9.
- [134] Eliasdottir OJ, Olafsson E, Kjartansson O. Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002-2007: a population-based study. *Mult Scler*. 2011;17(8):909-13.
- [135] Krokki O, Bloigu R, Reunanen M, Remes AM. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Mult Scler*. 2011;17(2):133-8.
- [136] Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):167-73.
- [137] Sumelahti ML, Tienari PJ, Hakama M, Wikstrom J. Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):25-8.
- [138] 22<sup>nd</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. ECTRIMS. 2006. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <http://www.congrex.ch/2006/ectrims2006/>
- [139] Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ*. 1997;315(7105):389-95.
- [140] Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet*. 1999;353(9154):693-7.
- [141] Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology*. 1996;46(5):1287-91.
- [142] Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004. *BMC Public Health*. 2009;9:18.
- [143] Garcia Lopez FJ, Ruiz-Tovar M, Almazan-Isla J, Alcalde-Cabero E, Calero M, de Pedro-Cuesta J. Risk of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by surgical

- procedures: systematic reviews and quality of evidence. *Euro Surveill.* (Aceptado: 19/4/2017).
- [144] de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I, Calero M, Rabano A, Cruz M, Siden A, et al. Towards an age-dependent transmission model of acquired and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *PLoS One.* 2014;9(10):e109412.
- [145] Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion.* 2011;51(7):1556-66.
- [146] Pietrabissa A, Merigliano S, Montorsi M, Poggioli G, Stella M, Borzomati D, et al. Reducing the occupational risk of infections for the surgeon: multicentric national survey on more than 15,000 surgical procedures. *World J Surg.* 1997;21(6):573-8.
- [147] Makary MA, Al-Attar A, Holzmüller CG, Sexton JB, Syin D, Gilson MM, et al. Needlestick injuries among surgeons in training. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2693-9.
- [148] Paphitou NI, Tourvas A, Floridou D, Richter J, Tryfonos C, Christodoulou C. The first human case of neuroinvasive West Nile virus infection identified in Cyprus. *J Infect Public Health.* 2017.
- [149] Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ.* 2011;343:d3908.
- [150] Crawford NW, Cheng A, Andrews N, Charles PG, Clothier HJ, Day B, et al. Guillain-Barre syndrome following pandemic (H1N1) 2009 influenza A immunisation in Victoria: a self-controlled case series. *Med J Aust.* 2012;197(10):574-8.
- [151] Polakowski LL, Sandhu SK, Martin DB, Ball R, Macurdy TE, Franks RL, et al. Chart-confirmed guillain-barre syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Epidemiol.* 2013;178(6):962-73.
- [152] Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chio A, Logroscino G, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(5):433-44.
- [153] Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, et al. Lack of association of Guillain-Barre syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):197-204.
- [154] Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barre syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(21):657-61.
- [155] Giambrone GP, Zansky SM, Eidson M, Duncan PG, McNutt LA, Birkhead GS. Guillain-Barre syndrome surveillance during National Influenza Vaccination Campaign, New York, U.S.A., 2009. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(12):1956-62.
- [156] Organización Mundial de la Salud. Declaración de la OMS sobre la segunda reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. OMS. 2016. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/2nd-emergency-committee-zika/es/>

- [157] Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet*. 2007;370(9590):859-77.
- [158] de Pedro-Cuesta J, Saiz Ruiz J, Roca M, Noguer I. Salud mental y salud pública en España: vigilancia epidemiológica y prevención. *Psiquiatría Biológica*. 2016;23(2):67-73.
- [159] Grupos de estudio de la Sociedad Española de Neurología. SEN. 2014. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <http://www.sen.es/profesional/grupos-de-estudio>
- [160] Red Española de Esclerosis Múltiple. REEM. 2014. (Fecha de acceso: 29/3/2017). Disponible en: <http://www.reem.es/reem/>
- [161] Renoux C. Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors. *Neurol Clin*. 2011;29(2):293-308.
- [162] Fernandez O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):10-3.
- [163] Giordano A, Ferrari G, Radice D, Randi G, Bisanti L, Solari A. Self-assessed health status changes in a community cohort of people with multiple sclerosis: 11 years of follow-up. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):681-8.
- [164] Boucekine M, Loundou A, Baumstarck K, Minaya-Flores P, Pelletier J, Ghattas B, et al. Using the random forest method to detect a response shift in the quality of life of multiple sclerosis patients: a cohort study. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:20.
- [165] Pozzilli C, Schweikert B, Ecari U, Oentrich W, Bugge JP. Quality of life and depression in multiple sclerosis patients: longitudinal results of the BetaPlus study. *J Neurol*. 2012;259(11):2319-28.
- [166] Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, Iaffaldano P, Lucchese G, Di Renzo V, et al. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurol Clin*. 2011;29(2):309-21.
- [167] Parfenov V, Schluep M, Du Pasquier R. Assessing risks of multiple sclerosis therapies. *J Neurol Sci*. 2013;332(1-2):59-65.
- [168] Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain*. 2012;135(Pt 10):2973-9.
- [169] Sun LM, Lin CL, Chung CJ, Liang JA, Sung FC, Kao CH. Increased breast cancer risk for patients with multiple sclerosis: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):238-44.
- [170] Coyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):42-59.
- [171] Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013;260(5):1202-14.

- 
- [172] Nielsen NM, Pasternak B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Frisch M. Multiple sclerosis and risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):107-11.
- [173] Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology*. 2012;78(24):1967-73.
- [174] Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, Miret M, Christiansen CF, Sorensen HT. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(2):76-83.
- [175] Allen AN, Seminog OO, Goldacre MJ. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. *BMC Neurol*. 2013;13:189.
- [176] Bruck W, Gold R, Lund BT, Oreja-Guevara C, Prat A, Spencer CM, et al. Therapeutic decisions in multiple sclerosis: moving beyond efficacy. *JAMA Neurol*. 2013;70(10):1315-24.
- [177] Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Ann Neurol*. 1998;43(6):763-7.

## **A. ANEXOS**

# Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease, 1965 to 2010

E Alcalde-Cabero<sup>1</sup>, J Almazán-Isla<sup>1</sup>, J P Brandel<sup>2</sup>, M Breithaupt<sup>3</sup>, J Catarino<sup>4</sup>, S Collins<sup>5</sup>, J Haybäck<sup>6</sup>, R Höftberger<sup>7</sup>, E Kahana<sup>8</sup>, G G Kovacs<sup>9</sup>, A Ladogana<sup>10</sup>, E Mitrova<sup>11</sup>, A Molesworth<sup>12</sup>, Y Nakamura<sup>13</sup>, M Pocchiari<sup>10</sup>, M Popovic<sup>14</sup>, M Ruiz-Tovar<sup>1</sup>, A L Taratuto<sup>15</sup>, C van Duyn<sup>16</sup>, M Yamada<sup>17</sup>, R G Will<sup>12</sup>, I Zerr<sup>3</sup>, J de Pedro Cuesta (jpedro@isciii.es)<sup>1</sup>

1. National Centre of Epidemiology - Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas – CIBERNED), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain
2. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) UMRS 975, National CJD Surveillance Network, Assistance publique - Hôpitaux de Paris (APHP), National Reference Centre for CJD, Pitié-Salpêtrière Hospital Group, Paris, France
3. Department of Neurology, National Reference Centre for TSE, Georg-August University, Göttingen, Germany
4. Alameda Epidemiology and Health Statistics Department, Lisbon, Portugal
5. Department of Pathology, University of Melbourne, Melbourne, Australia
6. Institute of Neuropathology, Zurich University Hospital, Zurich, Switzerland
7. Institute of Neurology, Vienna Medical University, Vienna, Austria
8. Department of Neurology, Barzilai Medical Centre, Ashkelon, Israel
9. National Reference Centre for Human Prion Diseases, Semmelweis University, Budapest, Hungary
10. Department of Cell Biology and Neurosciences, Health Institute, Rome, Italy
11. Department of Prion Diseases, Slovak Medical University Research Base, Bratislava, Slovakia
12. National CJD Research and Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh, United Kingdom
13. Department of Public Health, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan
14. Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia
15. Department of Neuropathology/FLENI, Referral Centre for CJD and other TSEs, Institute for Neurological Research, Buenos Aires, Argentina
16. National Surveillance of CJD, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
17. Neurology Department, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan

## Citation style for this article:

Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, Haybäck J, Höftberger R, Kahana E, Kovacs GG, Ladogana A, Mitrova E, Molesworth A, Nakamura Y, Pocchiari M, Popovic M, Ruiz-Tovar M, Taratuto AL, van Duyn C, Yamada M, Will RG, Zerr I, de Pedro Cuesta J. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease, 1965 to 2010. *Euro Surveill.* 2012;17(15):pii=20144. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20144>

Article submitted on 4 November 2011/ published on 12 April 2012

In 2009, a pathologist with sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease (sCJD) was reported to the Spanish registry. This case prompted a request for information on health-related occupation in sCJD cases from countries participating in the European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance network (EuroCJD). Responses from registries in 21 countries revealed that of 8,321 registered cases, 65 physicians or dentists, two of whom were pathologists, and another 137 healthcare workers had been identified with sCJD. Five countries reported 15 physicians and 68 other health professionals among 2,968 controls or non-cases, suggesting no relative excess of sCJD among healthcare professionals. A literature review revealed: (i) 12 case or small case-series reports of 66 health professionals with sCJD, and (ii) five analytical studies on health-related occupation and sCJD, where statistically significant findings were solely observed for persons working at physicians' offices (odds ratio: 4.6 (95 CI: 1.2–17.6)). We conclude that a wide spectrum of medical specialties and health professions are represented in sCJD cases and that the data analysed do not support any overall increased occupational risk for health professionals. Nevertheless, there may be a specific risk in some professions associated with direct contact with high human-infectivity tissue.

## Introduction

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disease characterised by deposition of a pathological isoform of the normal cellular prion protein (PrP<sup>C</sup>) [1]. The annual CJD incidence worldwide is 1–2 per million population [2]. CJD exists in various forms: genetic, caused by mutations in the *PRNP* gene encoding PrP<sup>C</sup>, acquired (variant and iatrogenic) and sporadic. Most cases have sporadic CJD (sCJD) – the cause of which is unknown. Occupational risk related to sCJD has been assessed in several case–control studies as a secondary study objective, with inconsistent results [3–7] and there have been occasional reports of health professionals with sCJD [8–12].

Occupation has not been included as a variable in all CJD surveillance protocols [13]. Nonetheless, there is concern about potential occupational excess risk of sCJD among health professions, as shown by a recent study on guidelines in European Union (EU) Member States and Norway for the prevention of CJD transmission in medical settings. This study showed that 12 of the 17 contributing countries had specific recommendations targeted at minimising occupational exposure;

eight of the 12 had systems for reporting or registering work-related incidents at hospitals or laboratories [14].

In March 2009, a CJD case was reported to the Spanish CJD registry, who was classified as having sporadic CJD. As the patient was an experienced general pathologist and neuropathologist, it was speculated that the disease might have been a result of the person's professional activities. The event was commented on in medical, scientific and mass media in Spain and elsewhere, e.g. [15]. The patient died after a four-month disease course, characterised mainly by cognitive decline, ataxia and myoclonus. The disease prion protein subtype, i.e. strain, was confirmed histochemically and biochemically as MM<sub>1</sub>, the most common subtype [2]. Risk factors for developing CJD, including blood transfusion, iatrogenic exposure (e.g. to dura mater, cadaveric pituitary-derived growth hormone) and mutations in the *PRNP* gene, were not identified. Assessment of the patient's routine hospital work indicated that the patient had had a history of minor injuries during post-mortem examinations (personal communication, E. García-Albea, April 2009).

## Box

Search terms used in first step of two literature searches on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) in health professionals and analytical studies on occupational risk of sCJD for health professions and selection criteria used in a second step, reported 1 January 1989–1 October 2011

### MEDLINE

The search strategy was based on the following medical subject headings (MeSH) terms:

- prion diseases/prions/Creutzfeldt-Jakob syndrome; and
- health occupations/allied health occupations/ occupational groups/occupations/occupational dentistry/case control studies.

### Embase

The search strategy was based on the following Emtree thesaurus terms:

- prion/prion disease/prion protein/Creutzfeldt Jakob disease/ Creutzfeldt Jakob disease agent; and
- occupation/occupation and occupation-related phenomena/ medical profession/nursing as a profession/nursing career/paramedical profession/professional development/ occupational accident/occupation and occupation-related phenomena/occupational accident/occupational disease/ occupational exposure/occupational hazard/occupational health/occupational health nursing/occupational health service/occupational medicine/occupational physician/ occupational safety/occupational therapist.

### Selection criteria

#### Inclusion

Either specific reference to the subject (Creutzfeldt-Jakob disease and health profession) or analytical study design (either case-control or cohort), regardless of the study's stated objective.

#### Exclusion

Identification of the document as a letter or review, news, comment, congress abstract, when reference to health professions was not explicitly made.

Following notification of this patient, the Spanish registry circulated a request for information to each national surveillance team participating in the European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network (EuroCJD), which dates back to 1993 and currently encompasses 25 collaborating centres in EU Member States and European Free Trade Association (EFTA) countries and a further eight in countries around the world, including Australia, Canada and Japan [16]. These centres provide data from national registries either through the EuroCJD website or, as with Japanese data, at regular network meetings. The request asked for the following: (i) information on the diagnosis (year of birth and death, sex and place of residence) of reported cases of sporadic CJD among active or retired pathologists from 1996 onwards; and (ii) comments based on personal experience of occupational risk and CJD among health professionals, including technicians working at pathology laboratories.

There has been limited systematic research targeted at identifying occupational risk factors for sCJD in healthcare settings. This paper reports on the data supplied to the Spanish CJD registry in response to the request, and on the results of two literature reviews of sCJD – one on case reports involving health professionals and the other on epidemiologically assessed healthcare-related occupational risk of sCJD.

## Methods

### Individualised occupational data from national CJD surveillance teams

The Spanish CJD registry obtained answers in English to at least one of the requests for information from 21 national surveillance teams. The amount of information provided varied: in general, only data that had already been registered was reported; with regard to occupational history in CJD – recorded by profession or activity branch – several countries provided information on people in whom CJD had been excluded or on controls.

The data received were divided into two groups, for further analysis – one describing health professionals who were sCJD cases and the other describing health professionals among controls or non-cases. We did not attempt a formal epidemiological assessment of healthcare-related occupational risk of sCJD based on this information, for instance using a case-control design.

### Case reports of sCJD among health professionals

Countries with available registry data on cases' occupations sent individualised data on physicians with neuropathologically confirmed or probable sCJD or other types of CJD [17,18]. Some countries provided such data on other health professions. In the few instances in which occupation as a pathologist was identified, professional experience or job duration at a laboratory or department was specified. The results were tabulated, using the original definitions from the countries'

reports. No standard occupational classification was used for grouping response results and each case was assigned to one occupational category. Frequently, the occupational categories corresponded to a combination of professional profiles, e.g. specialities and work types (clinical, administrative, laboratory, etc.). In such cases, the category most likely to involve direct contact with human tissue or patients was selected.

### Healthcare-related occupations among controls and non-cases

Some CJD surveillance teams with a sufficient sample size provided data on occupation of people with suspected sCJD who were finally classified as not having CJD (non-cases) and also of those in control groups. Five EuroCJD countries with large populations – Germany, Italy, Japan, Spain and the United Kingdom (UK) – provided this type of data, both published and unpublished. These countries supplied data on

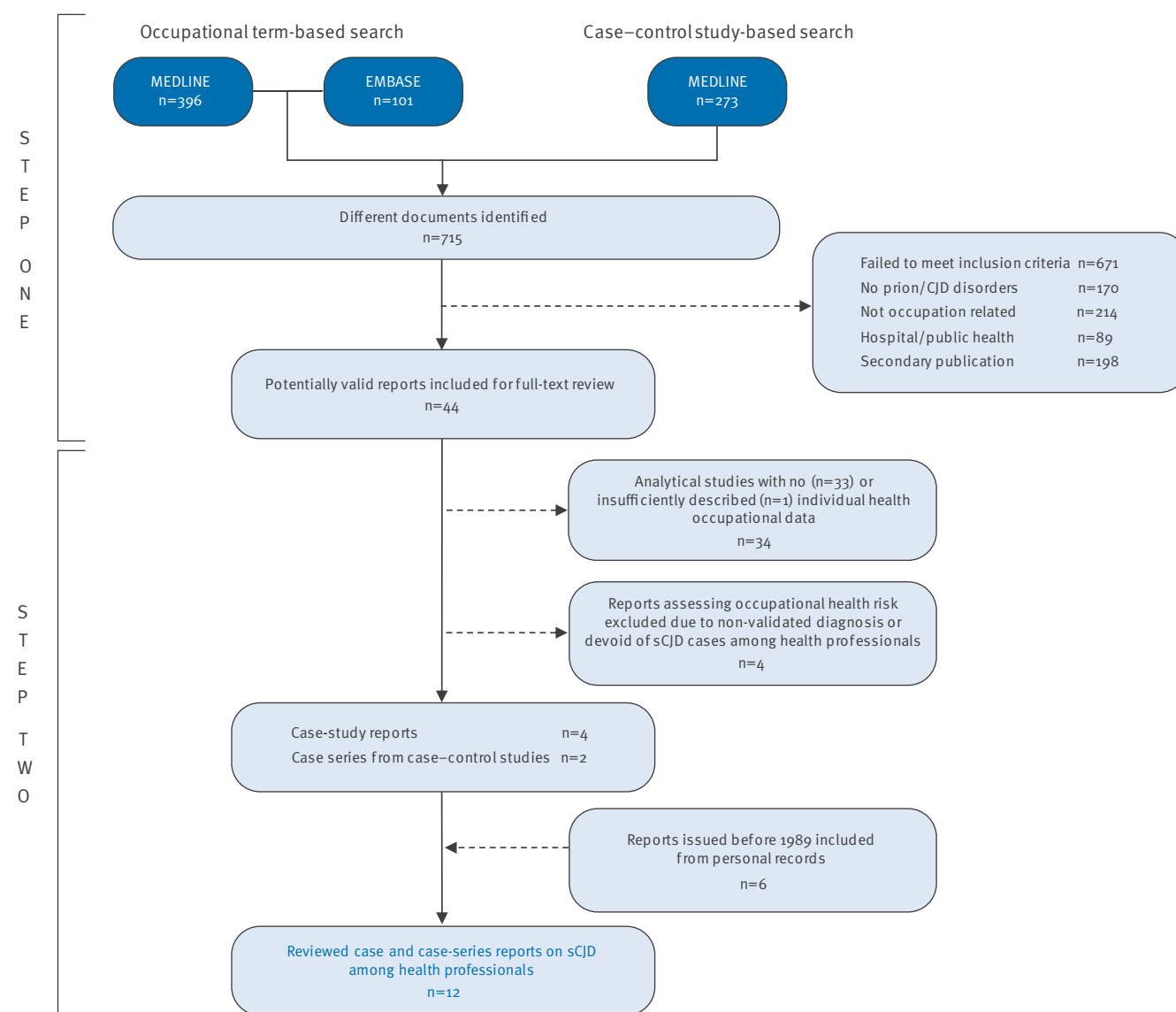
physicians who were controls Italy and Japan also provided information on other health professionals who were non-cases. Information on different categories of health professionals was available for British controls. Occupation was usually categorised on the basis of original records at registries. In a few instances, reporting physicians or relatives were consulted about the predominant activity, e.g. general practice vs radiology, of the non-cases.

### Literature reviews

The first step in the literature reviews sought to identify reports of sCJD among health professionals, whether reported as case studies or drawn from analytical studies published during 1 January 1989 to 1 October 2011. We carried out several searches in MEDLINE and Embase using the medical subject headings (MeSH) and Emtree thesaurus terms listed in the Box, to identify case studies on CJD in health professionals and

**FIGURE 1**

Literature review of case reports of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease among health professionals, 1979–1 October 2011

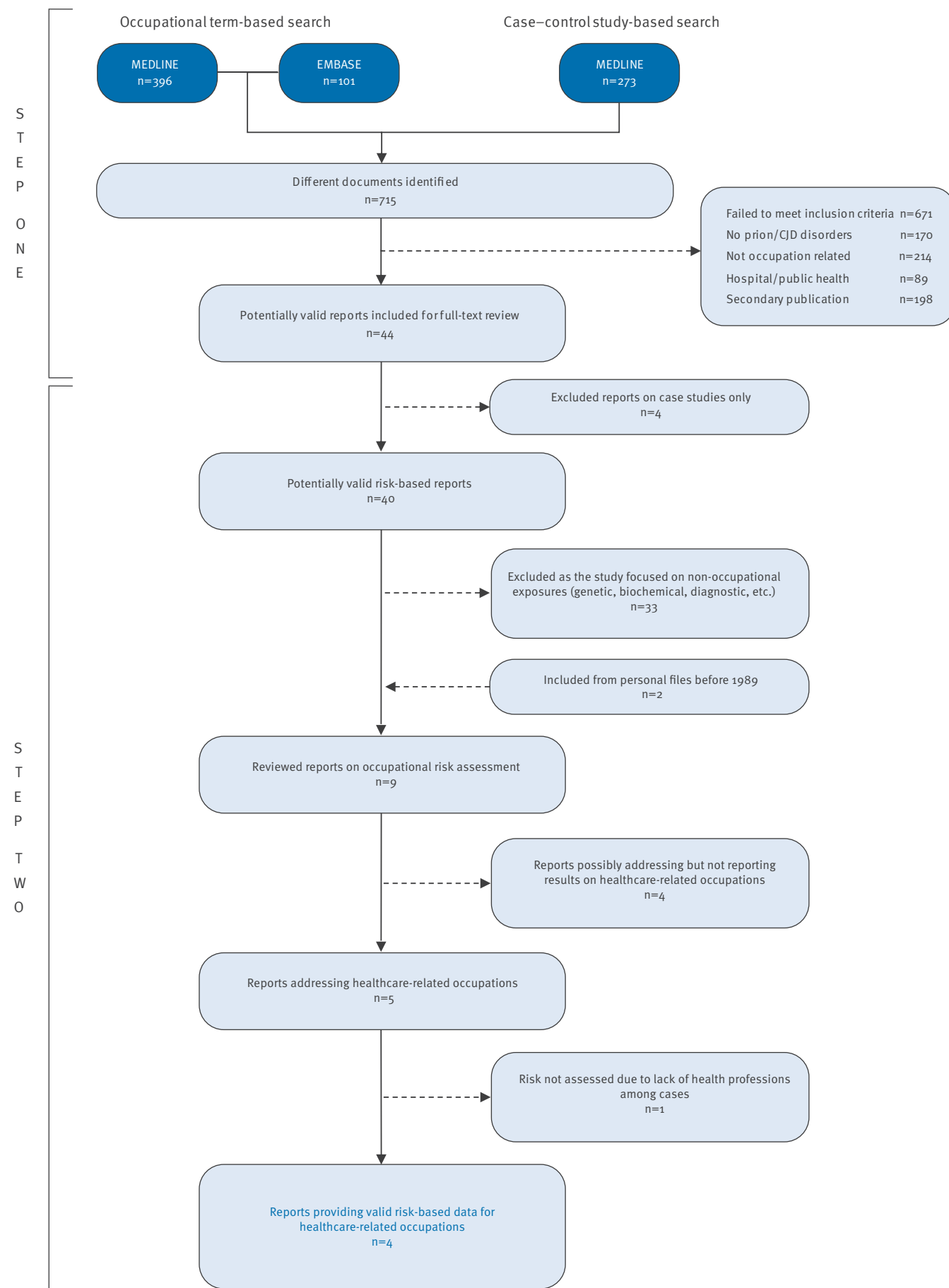


sCJD: sporadic Creutzfeldt–Jakob disease.



**FIGURE 2**

Literature review of analytical studies on occupational risk of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease for health professionals, 1982–1 October 2011



sCJD: sporadic Creutzfeldt–Jakob disease.

analytical studies on occupational risk of CJD for health professions. The initial searches yielded a total of 715 different documents.

In a second step, two independent assessors applied predefined sets of inclusion and exclusion criteria (Box) to the titles of the retrieved documents or, where available, to their abstracts.

Documents that met the inclusion criteria were processed further for full-text analysis in order to obtain the case description or to assess health-related occupational risk of sCJD.

After the selection criteria had been independently, though not always unanimously, applied to the 715 documents by two reviewers, EAC and JPC, 671 were rejected and 44 selected for further analysis by both reviewers (Figures 1 and 2).

#### Case reports of sCJD among health professionals

Of the 44 documents selected for full-text review, 34 were excluded as the studies did not examine health-related occupations (Figure 1). Four studies that failed to include specific categories of health professionals with sCJD or in which the diagnosis of CJD was not validated were also excluded [3,6,7,19]. Six studies – four case reports [10–12,20] and two case–control studies, which provided information on health-related occupations in sCJD case series [5,21] – were selected for data extraction. Five case studies and one case–control study retrieved from personal records before 1989 were also included [4,8,9,17,22,23]. Thus, the final analysis of 12 reports included data on individual health professionals from case reports [8–12,17,20,22,23] and numbers of health professionals with sCJD from three reports on case–control studies [4,5,21]. These 12 reports included sCJD cases fulfilling diagnostic criteria for neuropathologically confirmed sCJD or for probable sCJD (people in the latter category were only included in case–control studies) [5,24]. Where health professions were listed in the case series of a large case–control study and numbers were not reported, only one individual, e.g. a dentist, was counted [5].

#### Epidemiologically assessed healthcare-related occupational risk of sCJD

Of the 44 documents selected for full-text review (the same 44 mentioned above), 40 fulfilled the inclusion criteria. After analysis of the texts, seven analytical studies on occupation and risk of sCJD remained for potential data extraction [3,5–7,19,21,25]. Those excluded were multipurpose case–control investigations that made no mention of occupation in the results, occupation-unrelated meta-analyses, genetic case–control studies and public-health occupational profiles derived from empirical data. Four analytical studies reported before 1989 were reviewed: two were included [4,26] and two rejected [27,28]. Nine documents [3–7,19,21,25,26] provided data on occupational risk but only five of these addressed healthcare-related

occupations [5–7,19,26]. Due to the low numbers (absence of exposed cases) in one study [26], risk-based data for health professions were only available from four case–control studies [5–7,19]. Reported associations for healthcare-related occupational risk obtained from these four epidemiological studies and raw negative findings from the above-mentioned study [26] were tabulated.

## Results

### Individualised occupational data from national CJD surveillance teams

Health professionals among registered sCJD cases  
A total of 202 health professionals were listed among 8,321 cases of sCJD registered by 21 respondent countries participating in EuroCJD (Table 1). Of these, 65 (32%) were physicians and 137 were other healthcare workers. The highest numbers by medical speciality were general practitioners (n=9), surgeons (n=7), internists (n=7), dentists (n=4), ophthalmologists (n=3) and pathologists (n=2). The proportion of physicians or dentists among all registered sCJD cases was 65/8,321 (0.8%).

### Health professionals among non-cases or controls

Table 2 shows individual data reported for health professions among non-cases or controls in five countries (Germany, Italy, Japan, Spain and the UK). Among 83 healthcare workers, 15 were physicians, six of whom had unknown specialisations, and three were surgeons. The percentage of physicians and dentists among CJD cases in Germany, Italy, Japan, Spain and the UK combined was 0.7% (34/4,949 (Table 1). This was similar to the proportion in the combined controls 0.5% (15/2,968).

## Literature reviews

### Reported sCJD in health professionals

Individual occupational profiles of reported health-related professionals with sCJD are outlined in Table 3. The data are derived from 12 studies, three of which were case–control studies. In these 12 studies, a total of 66 health workers with sCJD were reported, at least eight of whom were physicians [4,5,8–12,17,20–23]. One report described genetic CJD with phenotype resembling sCJD in three Slovakian health workers (two nurses and one dermatologist) with a mutation in codon 200 of the *PRNP* gene [11].

The following professions have been reported in sCJD cases: dentists (n=5), dental surgeon (n=1), neurosurgeons (n=2), pathologist (n=1), internist with training in pathology (n=1) and orthopaedic surgeon who had worked with sheep and human dura mater for industrial purposes (n=1) [12]. The majority of the remaining health professionals were nurses, two of whom had worked in neurosurgery and neurological care. Two other workers had been or were technicians at pathology laboratories.

TABLE 1

Occupational profile of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease cases reported to the European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network (EuroCJD), 1965–2010 (n=8,321)

Occupation	Number of sCJD cases, by country <sup>a</sup> , in the specified time period																					
	AR	AU	AT	BE	CA	CY	DK	FR	DE	HU	IL	IT	JP	NL	PT	SK	SL	ES	SE	CH	UK	Total
	1983–2009	1970–2008	1993–2008	1997–2009	1998–2009	1995–2009	1997–2009	1993–2008	1994–2007	1994–2009	1965–2007	1993–2008	1999–2009	1993–2008	1997–2009	1993–2010	1985–2009	1993–2009	1997–2007	1993–2009	1980–2009	
Physicians or dentists																						
Cardiovascular surgeon	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Surgeon/urologist	1	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	2
Surgeon and neuropathologist	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Traumatologist/surgeon	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Ophthalmologist	0	0	0	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	-	0	0	3
Surgeon (not specified)	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0	1
Pathologist	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Neuropathologist's assistant	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Forensic medicine	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Dentist	1	0	1	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	4
Traumatologist	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Plastic surgeon	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0	1
Paediatrics/anatomy	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	1
Cardiologist	0	1	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Internist	0	0	2	-	-	-	-	-	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	-	0	0	7
Clinical oncologist	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Toxicologist	0	1	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
General practitioner	0	3	0	-	-	-	-	-	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1	-	0	1	9
Psychiatrist	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Paediatrician	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Radiologist	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	1
Scientist	0	0	0	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
National service medical corps	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	1
Alternative medical practitioner	0	0	0	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	2
Epidemiologist	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0	1
Geriatrician	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Virologist	0	0	0	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1
Other (specialisation not specified)	0	0	0	-	-	-	-	9	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4	-	0	0	17
Number of sCJD cases among physicians or dentists	6	5	3	-	-	-	-	9	7	2	5	12	2	0	0	1	0	9	-	0	4	65
Other health professionals																						
Laboratory technician	0	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	1	1	1	-	0	0	-	-	-	2	5
Sterilisation department	0	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	-	0	0	-	-	-	0	1
Veterinarian	1	-	0	-	-	-	-	-	-	1 <sup>b</sup>	0	1	0	0	-	0	0	-	-	-	0	3
Hospital employee	1	-	0	-	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0	-	0	0	-	-	-	5	8
Other	0	-	0	-	-	-	-	-	-	1 <sup>b</sup>	0	17	17	0	-	2	2	-	-	-	45	84
Number of sCJD cases among all other health professionals	2	-	0	-	-	-	-	36	-	2	0	21	18	2	-	2	2	-	-	-	52	137
Number of sCJD cases among all healthcare professionals	8	5	3	-	-	-	-	45	7	4	5	33	20	2	-	3	2	9	-	-	56	202
Total number of registered sCJD cases <sup>c</sup>	206 <sup>d</sup>	607	160 <sup>e</sup>	184 <sup>f</sup>	406 <sup>f</sup>	9 <sup>f</sup>	88 <sup>f</sup>	1,462	1,576	145	133	778 <sup>d,g</sup>	955	253 <sup>f</sup>	93 <sup>f</sup>	58 <sup>f</sup>	38 <sup>h</sup>	813 <sup>d</sup>	163 <sup>f,h</sup>	217 <sup>f</sup>	827 <sup>g</sup>	8,321 <sup>c</sup>

AR=Argentina, AU= Australia, AT=Austria, BE=Belgium, CA=Canada, CY=Cyprus, DK=Denmark, FR=France, DE=Germany, HU=Hungary, IL=Israel, IT=Italy, JP= Japan, NL=Netherlands, PT=Portugal, SK=Slovakia, SL=Slovenia, ES=Spain, SE=Sweden, CH=Switzerland, UK=United Kingdom.

sCJD: sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. The dashes represent years for which there are no data.

<sup>a</sup> There were no reports of sCJD among Polish pathologists, clinicians or medical technicians (personal communication, Dr J. Kulczycki, May 2009)./

<sup>b</sup> The two (non-medical) health workers were pathology assistants./ <sup>c</sup> Data for countries reporting presence versus absence of sCJD among pathologists (Belgium, Canada, Cyprus, Denmark and Sweden) are not included in the total number./ <sup>d</sup> Confirmed or probable cases./ <sup>e</sup> Austria reported 233 sCJD cases during 1969 to 2009 (one genetic transmissible spongiform encephalopathy excluded), including 84 cases of sCJD with occupational data (1993–2008)./

<sup>f</sup> sCJD deaths obtained from the EuroCJD website [16]. Otherwise different categories of registered sCJD on request./ <sup>g</sup> sCJD cases with occupational data only./ <sup>h</sup> Occupational data not registered.

Only one of three case-control studies [4,5,21] provided data on specialities but gave no indication of the numbers involved [5]. It is likely that most cases mentioned in the EuroCJD study by Van Duijn et al. [5] were included in country-specific occupational counts of the case set obtained from the extended EuroCJD consortium in response to the current request.

### Health-related occupational risk of sCJD

The nine analytical papers on occupations and sCJD identified [3-7,19,21,25,26] tended to focus on health-care and animal care-related occupations, with Cocco et al.'s study furnishing detailed data on other occupations [19]. This study used a large number of non-validated CJD diagnoses from death records in the United States and controls selected after exclusion of persons with neurological diseases reported as the cause of death [19]. The main findings for healthcare-related occupations from five papers are summarised in Table 4. While three of four studies on health professions did not demonstrate excess risk [5-7], statistically significant findings – for persons working at physicians' offices – were solely reported by Cocco et al. [19].

## Discussion

Despite a number of case reports of sCJD in physicians and technicians, the findings of this EuroCJD survey do not suggest an increased risk of sCJD in health professionals, nor do analytical studies show a clear excess risk for health-related professions. Methodological limitations of analytical studies in which occupational data were frequently provided by informants who were probably aware of the sCJD diagnosis [3-7,26] argue in favour of a cautious interpretation of the positive association reported for persons working at physicians' offices [19]. Consequently, the main finding of this literature review and complementary EuroCJD observation is that health professionals, including medical staff, are not at greater risk of developing sCJD. However, this cannot exclude the possibility that there may be an occupational risk in specific circumstances, for example, for people in contact with high-risk central nervous system tissue, and appropriate precautions, as recommended by national authorities, should therefore be followed, particularly regarding laboratory work.

Although in some studies occupation was specifically analysed [19,25] and occupation may be the subject of specific inquiry in some surveillance systems, a limitation of some registries and scientific studies is that occupation may not have been systematically recorded. When occupation was recorded, it is unlikely that a framework for consistent occupational data collection was used, so that neither registries nor case-control studies have incorporated the classic epidemiological double approach. Recording of occupation may not identify specific chemical or biological exposures, which would require data for professions (job titles,

medical specialisations) being cross-referenced with branches of activity (laboratory, administrative or clinical patient-contact work). The lack of registered surveillance data that combine profession with activity (e.g. contact with human tissue), when compared with the descriptions from previous case reports and the incident in Spain, illustrates the limits of the validity of available data for analytical purposes and precludes formal use of statistical testing. Although our study does not provide evidence of an excess risk of sCJD in health professionals, the fact that the data collected were mainly linked to medical speciality rather than actual activity might have concealed an excess risk of sCJD for some specific health professionals.

A case-control study seeking to examine the putative occupational risk posed by surgical injuries should have a biologically clear working hypothesis and a custom-tailored methodology. Matrices designed by linking medical speciality and surgical/forensic-anatomical/pathological activity, in which the health

**TABLE 2**

Occupational profile of non-cases or controls obtained through the European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network (EuroCJD), 1980–2009 (n=2,968)

Occupation	Number of professionals, by country, in the specified time period					
	DE	IT	JP	ES	UK	
	1994–2007	1993–2008	1999–2009	1993–2009	1980–2009	Total
<b>Physicians</b>						
Traumatologist/surgeon	0	1	0	0	0	1
Surgeon (not specified)	0	1	0	0	1	2
Internist	0	1	0	0	0	1
General practitioner	0	1	0	0	1	2
Psychiatrist	0	0	0	1	0	1
Paediatrician	1	0	0	0	0	1
Scientist	0	0	0	0	1	1
Other (specialisation not specified)	6	0	0	0	0	6
<b>Number of physicians</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>15</b>
<b>Other health professionals</b>						
Laboratory technician	-	2	-	-	5	7
Hospital employee	-	1	-	-	13	14
Other	-	10	-	-	34	44
<b>Number of other health professionals</b>	<b>-</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>52</b>	<b>68</b>
<b>Number of healthcare professionals</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>55</b>	<b>83</b>
<b>Total number of non-cases or controls</b>	<b>1,061<sup>a</sup></b>	<b>656<sup>b</sup></b>	<b>268</b>	<b>167</b>	<b>816<sup>a,b</sup></b>	<b>2,968</b>

DE=Germany; IT=Italy ; JP=Japan; ES=Spain; UK=United Kingdom. The dashes represent years for which there are no data.

<sup>a</sup> Controls from own case-control study.

<sup>b</sup> Only persons with occupational data.

professional can come into direct contact with high human-infectivity tissue by accident might not provide a sufficient background for analysis, without appropriate control being made for the influence of *PRNP* genotype, surgical or laboratory work history and long latency. Assuming that among non-cases or controls the proportion of medical specialities with potential exposure (surgeons, forensic surgeons and other surgical specialists, pathologists) may be low, i.e. approximately 1 per 1,000 (based on the figures of 3/2,968 in Table 2), the study size that would afford the necessary statistical power for a proper examination of the specific practices of health professions is higher than that provided by existing CJD registries in any one country. Since complementary analyses would be needed for professional and activity categories defined in terms of temporal references that have not been explored to date, such as 'ever employed' or 'currently employed', as well as duration of employment, requirements for study size and collaboration would be even higher.

**TABLE 3**

Health-profession-related sporadic Creutzfeldt–Jakob disease case reports from literature review, 1979–1 October 2011

Number of cases and their professions	Source
3 dentists 1 neurosurgeon 1 dental surgeon 6 nurses 1 assistant nurse	[17]
1 neurosurgeon	[23]
3 nurses 2 assistant nurses	[22]
1 histopathology technician	[8]
1 histopathology technician	[9]
1 physician 1 dentist 3 career nurses 2 people with brief nursing experience	[4] <sup>a</sup>
1 pathologist	[20]
1 internist, formally trained in pathology 30 years previously	[10]
1 orthopaedic surgeon handling sheep and human dura mater 20–25 years before symptom onset	[12]
32 cases that included a physician; neuropathologist; nurse; laboratory technician; dentist and ambulance worker	[5] <sup>a</sup>
1 nurse, gastrointestinal section	[21] <sup>a</sup>
1 nurse and 1 ambulance driver without E200 mutation 2 nurses, 1 physician (dermatologist) with sporadic-like forms, carriers of E200K mutation 1 nurse (not from Slovakia, where the cases were reported), genotyping not done	[11] <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Described in case-control studies and, in general, fulfilling criteria as probable or confirmed sporadic Creutzfeldt–Jakob disease (sCJD) [17, 24].

<sup>b</sup> Mention of clinical features, genetic study or country of origin is frequently made in Slovakian cases given the high incidence of genetic forms and the relevance of genotyping for correct classification of CJD.

In conclusion, a wide spectrum of medical specialities and health professions are represented in sCJD registries. Although selection due to higher ascertainment may lie behind the case reports of certain professions involved in clinical management or care of patients with sCJD, the biological significance of these observations remains uncertain and available data do not indicate an increased risk of sCJD in health professionals. However, the methodological issues mentioned above indicate the need for caution in drawing conclusions from the data and large-scale studies with specific causal hypotheses are needed in order for further research to be undertaken into the potential link between health professions and sCJD

### Acknowledgments

The authors would like to thank all EuroCJD network members and officials worldwide who furnished data constituting and/or comments contributing to the basis of this study, and the following in particular: Prof. P. Cras, Belgium; Dr G. Jansen, Canada; Mrs G. Klug, Australia; Drs K. Mølbak and H. Laursen, Denmark; Dr S. Papacostas, Cyprus; Dr J. Kulczycki, Poland; Mrs F. Avellanal, Spain; Dr A. L. Hammarin and Mrs S. Ivarsson, Sweden; and Dr R. Knight, United Kingdom.

The EuroCJD network has been supported by Directorate-General for Research and Innovation (DG Research), Directorate-General for Health and Consumers (DG SANCO) and the European Centre for Disease Prevention and Control.

### References

- Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol.* 1998;8(3):499–513.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt–Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology.* 2005;64(9):1586–91.
- Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9154):693–7.
- Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt–Jakob disease in England and Wales, 1980–1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(9):1113–9.
- van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt–Jakob disease in Europe during 1993–95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) *Lancet.* 1998;351(9109):1081–5.
- Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, et al. Risk factors for Creutzfeldt–Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology.* 1996;46(5):1287–91.
- Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001–2004. *BMC Public Health.* 2009;9:18.
- Miller DC. Creutzfeldt–Jakob disease in histopathology technicians [letter]. *N Engl J Med.* 1988;318(13):853–4.
- Sitwell L, Lach B, Atack E, Atack D, Izukawa D. Creutzfeldt–Jakob disease in histopathology technicians [letter]. *N Engl J Med.* 1988;318(13):854.
- Berger JR, David NJ. Creutzfeldt–Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology.* 1993;43(1):205–6.
- Mitrová E, Belay G. Creutzfeldt–Jakob disease in health professionals in Slovakia. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(4):353–5.
- Weber T, Tumani H, Holdorff B, Collinge J, Palmer M, Kretzschmar HA, et al. Transmission of Creutzfeldt–Jakob disease by handling of dura mater. *Lancet.* 1993;341(8837):123–4.



TABLE 4

Summary of methods and main results of analytical epidemiological research into healthcare-related occupations and sporadic Creutzfeldt–Jakob disease, literature review, 1982–1 October 2011

Methods						Main occupational findings		Source
Type of study	Study purpose	Study population	Study period	Number of cases (number of confirmed sCJD cases)	Type of controls and controls sampling design	Occupations studied and source of information on occupational exposure	Specific occupational groups reported Odds ratio (95% CI), if calculated	
Case–control	Multiple occupations. Prior health-related hypotheses were pathologists, other health professionals, work at hospitals and work at other health facilities	>6 million deaths in 24 states of the USA	1984–1995	636 cases identified as CJD diagnoses in death certificates coded as per the Ninth International Classification of Diseases (ICD9) ICD9-046.1 225 years at death	3,180 randomly selected controls corresponding to persons whose death certificate did not contain as cause of death CJD (ICD9-046.1) or some neurological diseases (ICD9-290.0–319.9; 320.0–349.9; 430.0–438.9; 440.0; or 780.0–781.9)	Occupational (159) and industrial (147) categories reported in death certificate, coded as per the 1980 United States Bureau of Census Classification. Age, residence, marital status at death Database publicly available	Persons working at physicians' offices OR: 4.6 (1.2–17.6) Physicians OR: 4.6 (0.7–29.0) Nursing aides, orderlies and attendants OR: 0.5 (0.1–1.6) Hospital workers OR: 1.0 (0.6–1.7) Nurses and staff of care facilities OR: 0.8 (0.2–2.6) Other health service staff OR: 1.1 (0.3–3.8)	[19]
Case–control	Genetic factors Lifetime: - medical and dental history - animal exposures - diet - occupation (categories not specified)	Six European countries	1993–1995	405 (194 confirmed)	Age (5 years)- and sex-matched 405 hospital controls	Cases: proxy interview; controls: proxy interview (where possible)	Health professionals Occupations included: physician, neuropathologist, nurse, laboratory technician, dentist and ambulance worker OR: 0.92 (0.69–1.32) None of the professions studied was significantly associated with increased risk of CJD in a pooled analysis	[5]
Case–control	Lifetime medical history, drug use, diet and occupation	Swiss resident population	2001–2004 during high sCJD incidence period [30]	69 cases: 61 confirmed and 8 probable. Symptom onset in 2001–2004	224 controls 69 GP-based 2004–2005 (using exclusion criteria) matched by age, sex, district and GP list 155 random digit telephone dialling in 2005; matched by age, sex, residence and language	EuroCJD questionnaire. Proxy interviews, response rate 68%.	Medical profession OR: 1.49 (0.43–5.15) Pharmaceutical laboratory OR: 3.39 (0.21–55.20) ORs adjusted for age, sex and education	[7]
Meta-analysis case–control	Multipurpose in three studies For occupation, data used from two UK- and USA-based, studies [4,27–29]	Selected populations in the UK and USA	UK (England and Wales): 1980–1984 USA (Pennsylvania and other mid-Atlantic states): 1970–1981	118 cases: UK 92 (70 confirmed) diagnosed 1980–1984 in England and Wales USA 26 (13 confirmed) diagnosed in 1970–1981 in Pennsylvania and other mid-Atlantic states	213 age- and sex-matched controls UK 184 hospital patients (1 neurological and 1 medical set) USA 40 (18 relatives, 22 hospital patients)	Not reported UK cases: proxy interview; controls: proxy interview USA mail questionnaire before interview. Cases: proxy phone interview; controls: direct phone interview	Health professionals OR: 1.5 (0.5–4.1) adjusted for age, sex and study site	[6]
Case–control	Multiple, mainly non-occupational exposures	Japan, national	1975–1977	60 (37 confirmed of 75 initially recruited cases)	Age (5 years)- and sex-matched controls (n=103): 56 neighbours and 47 spouses	Occupation life history at time of onset, and 5 years and 10 years before onset. Cases: proxy interview Controls: direct interview	Health professionals No health-related professions were observed among cases A few public health workers were included among controls OR not calculated	[26] <sup>a</sup>

CJD: Creutzfeldt–Jakob disease; EuroCJD: European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network; GP: general practitioner; OR: odds ratio UK: United Kingdom; USA: United States of America.

<sup>a</sup> The information on health-related occupations from this study was not included in the meta-analysis [6].

13. Neeleman E, Molhoek R. CJD-NQUEST manual. Data entry software for CJD-surveillance. Rotterdam: Department of Epidemiology and Biostatistics, Erasmus University; 1998.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Review of guidelines for prevention of Creutzfeldt-Jakob disease transmission in medical settings in EU Member States and Norway. Stockholm: ECDC; 2011.
15. Terry S. Singeltary Sr. Doctor Antonio Ruiz Villaespesa, pathologist and CJD researcher deceased because of Creutzfeldt-Jakob Disease SPAIN. 21 Apr 2009. [Accessed 11 Apr 2012]. In: Monitoring the occurrence of emerging forms of CJD [blog]. Available from: <http://cjdusa.blogspot.com.es/2009/04/doctor-antonio-ruiz-villaespesa.html>
16. The European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network. EUROCJD. [Accessed 11 Apr 2012]. Available from: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/index.htm>
17. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979;5(2):177-88.
18. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;55(6):811-5.
19. Cocco PL, Caperna A, Vinci F. Occupational risk factors for the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Lav*. 2003;94(4):353-63.
20. Gorman DG, Benson DF, Vogel DG, Vinters HV. Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist. *Neurology*. 1992;42(2):463.
21. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H, Kitamoto T, et al. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol*. 2000;10(6):399-402.
22. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology*. 1987;37(6):895-904.
23. Schoene WC, Masters CL, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Tyler HR, Moore FD, et al. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). Atypical clinical and pathological findings. *Arch Neurol*. 1981;38(8):473-7.
24. Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1983;14(1):17-26.
25. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ*. 1997;315(7105):389-95.
26. Kondo K, Kuroiwa Y. A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol*. 1982;11(4):377-81.
27. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher DM, Gajdusek DC. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease. Dietary risk factors. *Am J Epidemiol*. 1985;122(3):443-51.
28. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology*. 1985;35(10):1483-6.
29. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher DM, Gajdusek DC. Transmissible virus dementia: evaluation of a zoonotic hypothesis. *Neuroepidemiology*. 1986;5(4):194-206.
30. Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet*. 2002;360(9327):139-41.

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access



CrossMark

# Guillain-Barré syndrome following the 2009 pandemic monovalent and seasonal trivalent influenza vaccination campaigns in Spain from 2009 to 2011: outcomes from active surveillance by a neurologist network, and records from a country-wide hospital discharge database

Enrique Alcalde-Cabero<sup>1</sup>, Javier Almazán-Isla<sup>1</sup>, Fernando J. García López<sup>1</sup>, José Ramón Ara-Callizo<sup>2</sup>, Fuencisla Avellanal<sup>1</sup>, Carlos Casasnovas<sup>3</sup>, Carlos Cemillán<sup>4</sup>, José Ignacio Cuadrado<sup>5</sup>, Jacinto Duarte<sup>6</sup>, María Dolores Fernández-Pérez<sup>7</sup>, Óscar Fernández<sup>8</sup>, Juan Antonio García Merino<sup>9</sup>, Rosa García Montero<sup>10</sup>, Dolores Montero<sup>11</sup>, Julio Pardo<sup>12</sup>, Francisco Javier Rodríguez-Rivera<sup>13</sup>, María Ruiz-Tovar<sup>1</sup>, Jesús de Pedro-Cuesta<sup>1\*</sup> and Spanish GBS Epidemiology Study Group

## Abstract

**Background:** Studies have shown a slight excess risk in Guillain-Barré syndrome (GBS) incidence associated with A(H1N1)pdm09 vaccination campaign and seasonal trivalent influenza vaccine immunisations in 2009–2010. We aimed to assess the incidence of GBS as a potential adverse effect of A(H1N1)pdm09 vaccination.

**Methods:** A neurologist-led network, active at the neurology departments of ten general hospitals serving an adult population of 4.68 million, conducted GBS surveillance in Spain in 2009–2011. The network, established in 1996, carried out a retrospective and a prospective study to estimate monthly alarm thresholds in GBS incidence and tested them in 1998–1999 in a pilot study. Such incidence thresholds additionally to observation of GBS cases with immunisation antecedent in the 42 days prior to clinical onset were taken as alarm signals for 2009–2011, since November 2009 onwards. For purpose of surveillance, in 2009 we updated both the available centres and the populations served by the network. We also did a retrospective countrywide review of hospital-discharged patients having ICD-9-CM code 357.0 (acute infective polyneuritis) as their principal diagnosis from January 2009 to December 2011.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [jpedro@isciii.es](mailto:jpedro@isciii.es)

<sup>1</sup>National Centre for Epidemiology, CIBERNED, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Alcalde-Cabero et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



(Continued from previous page)

**Results:** Among 141 confirmed of 148 notified cases of GBS or Miller-Fisher syndrome, Brighton 1–2 criteria in 96 %, not a single patient was identified with clinical onset during the 42-day time interval following A(H1N1)pdm09 vaccination. In contrast, seven cases were seen during a similar period after seasonal campaigns. Monthly incidence figures did not, however, exceed the upper 95 % CI limit of expected incidence. A retrospective countrywide review of the registry of hospital-discharged patients having ICD-9-CM code 357.0 (acute infective polyneuritis) as their principal diagnosis did not suggest higher admission rates in critical months across the period December 2009–February 2010.

**Conclusions:** Despite limited power and underlying reporting bias in 2010–2011, an increase in GBS incidence over background GBS, associated with A(H1N1)pdm09 monovalent or trivalent influenza immunisations, appears unlikely.

**Keywords:** Guillain-Barré syndrome, Influenza A virus H1N1 subtype, Influenza vaccines, Public health surveillance, Safety, ICD-9-CM

## Background

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute, acquired immune-mediated polyradiculoneuropathy with mainly motor symptoms, preceded in two thirds of cases by an influenza-like or respiratory tract infection (ILI-RTI) or a gastrointestinal tract infection (GTI). GBS presents with an annual incidence of 1–2/100,000 in Western countries. Although immunotherapy with intravenous gammaglobulin (IVGG) considerably reduces mortality, GBS may cause severe disability [1, 2].

An association between influenza vaccines and GBS was previously described in 1976 and again in 1992–1994 [3–5]. Worldwide research, mainly using self-controlled case series design [6] and self-controlled risk-interval design [7, 8], has addressed potential increases in GBS incidence after vaccination campaigns against the 2009 pandemic influenza A(H1N1). Three meta-analyses, one including US data obtained from six adverse event monitoring systems [9], a pooled analysis across databases from 15 countries all over the world [10], and a meta-analysis of 16 published reports [11] showed a 2–3 fold excess risk in GBS incidence associated with A(H1N1)pdm09 vaccines, both adjuvanted and non-adjuvanted, when compared to no vaccination. However, other cohort studies failed to support this association [12–14] or yielded undetermined findings [15]. Although only a US study assessed the potential increase over background GBS incidence following seasonal or A(H1N1)pdm09 influenza vaccines, with negative results [16], it remains to be seen if occurrence of GBS attributed to A(H1N1)pdm09 vaccination exceeded previous seasonal and monthly GBS estimates.

This study sought to assess occurrence of GBS as a potential adverse effect of A(H1N1)pdm09 or seasonal vaccinations by means of a special surveillance system established to monitor GBS incidence during the vaccination programmes.

## Methods

This study consisted of two parts, namely: a prospective GBS surveillance system related to influenza vaccination,

and a retrospective assessment of GBS incidence in Spain. In both parts, we attempted to detect incidence rates that were higher than previously reported.

### A(H1N1)pdm09 vaccine campaigns

In Spain, influenza vaccination is offered free of charge each year to people in high-risk groups, those over 6 months old with chronic conditions, elderly people over the age of 60 or 65 years depending on the region, health-care workers, workers in essential public services, and caregivers. The A(H1N1)pdm09 vaccine was not recommended for elderly people without chronic disease.

### 2009 seasonal trivalent influenza vaccine

The vaccine included A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007(H3N2) and B/Brisbane/60/2008 strains. In the 2009 campaign, 10.2 million doses were administered country-wide between weeks 40 to 48.

### 2009–2010 pandemic vaccine

The vaccine included the A/California/07/2009 (H1N1) virus strain. The vaccine brands were Focetria® (Novartis), adjuvanted with MF59, recommended to children and the elderly, Pandemrix® (Glaxo SmithKline), adjuvanted with ASO3, recommended for adults, and Panenza® (Sanofi Pasteur), unadjuvanted, recommended for pregnancy. Actual exposure involved administration of 970,468 doses in the second half of November 2009, 641,829 in December 2009, 114,220 in January 2010, coming to an end in late February 2010, making a total of 1.7 million doses, less than 5 % of which were administered to persons under 18 years of age. In all, 12 % of health care workers, 9 % of workers in essential public services, 15 % of people from 18 to 60 years old with chronic conditions, and 28 % of people 60 years old and over received the vaccine (Division of Vaccination Programmes, Spain's Ministry of Health, Social Services, and Equality, unpublished report).

### 2010 and 2011 campaigns

The vaccines included the A/California/07/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) and B/Brisbane/60/2008 strains [17, 18], a total of 8.1 million doses in each campaign.

In terms of vaccine effectiveness, estimates in Spain suggest that the 2009-TIV had no protective effect, A(H1N1)pdm09 vaccine had a good effect (66–78 %) and 2010–2011TIVs had a lower effect (50–55 %) [17–19].

### Neurologist network

An 11-hospital neurologist network, conceived as a special surveillance system [20], was established in 1996 to set alarm thresholds in GBS monthly incidence, so that incidence monitoring could be undertaken in situations where risk was perceived. The National Centre for Epidemiology at the Carlos III Institute of Health in Madrid coordinated the network, which then covered an adult population of 3.9 million. People under 20 years were not covered. The network incorporated epidemiological features of GBS in adults from 1985 to 1997 to estimate upper limits in monthly incidences, and then conducted a 2-year pilot prospective study to update upper thresholds in 1998–1999. As a result, the network estimated curves with expected monthly incidences for all and certain age groups [21, 22].

### Surveillance design

At the request of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios/AEMPS*), the National Centre for Epidemiology, acting as a Central Unit, contacted network members in August 2009 and re-established the network to detect a potential GBS outbreak related to A(H1N1)pdm09 vaccination. The eleven hospitals constituting the original network remained functionally appropriate for surveillance with minor changes in referral, staff and catchment population but one hospital which had difficulties in notifying cases was excluded. In Spain, a national health service covers the majority of population. To estimate incidence rates, each participant hospital updated the number of people it covered. Of a total of 36.9 million Spanish residents aged  $\geq 20$  years, the population under surveillance numbered 4.68 million, approximately 1/8 of the country population of that age. Prospective notification to the Central Unit of all patients suspected of presenting with GBS started in September 2009, approximately one month before onset of the A(H1N1) monovalent vaccine campaign, and ended on 31 December 2011. Retrospective reporting dated back to 1 January 2009. The Central Unit was tasked with identifying potential outbreaks on the basis of the information supplied by local neurologists, and, when applicable, notifying these to the AEMPS.

### Study subjects

A GBS case was defined by reference to the National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) criteria [23]. Two months after notification of a suspected case of GBS, local neurologists confirmed or excluded the diagnosis on the basis of clinical, neurophysiological or cerebrospinal fluid parameters. Miller-Fisher syndrome (MFS) was not compulsorily reported. Each GBS or MFS case was re-classified at the end of the 36-month study by one local neurologist and JdP-C, at the Central Unit, using the recent and prevailing Brighton Collaboration case-definition categories [23, 24].

The AEMPS checked the presence of other possible GBS cases reported as suspected adverse drug reactions in the population covered by network hospitals. For data-completion purposes, in 2012 we requested all hospital pharmacies to provide information on registered IVGG deliveries to wards for treatment of GBS patients admitted during the period 2009–2012. These requests did not add any new patient.

### Clinical antecedents

We collected information on immunisations, including influenza vaccines, administered during the 42-day period preceding clinical onset of suspected GBS. For other clinical antecedents, we only investigated those occurring during the 30-day period prior to clinical onset of suspected GBS, namely, respiratory infections (fever with cough or expectoration and other respiratory symptoms), gastrointestinal infections (nausea, vomiting, diarrhoea), other infections, and other antecedents. We collected antecedents through interviews with patients. The AEMPS, working in collaboration with the public health authorities, would certify the vaccine received (brand, health centre where the prescription was issued, and administration date) in A(H1N1)pdm09 post-vaccination cases.

### Database of hospital discharges

At the end of 2013, we requested the National Hospital Inpatient Registry to supply us with data on all patients aged  $\geq 20$  years admitted in the period 2009–2011 and having International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) code 357.0 (acute infective polyneuritis) as their principal or other diagnosis at discharge. This registry constitutes a database on discharges generated at all hospitals serving the Spanish National Health Service, which provides services for the large majority of the resident population country-wide and encompasses all hospitals in the surveillance network [25].

### Ethical approval

This study was approved by the Research Ethics Committee at the Carlos III Institute of Health. All patients, with no exceptions, gave their informed consent.

### Statistical analysis

We computed exact Poisson confidence intervals (CI) for observed incidence rates for all, age groups, and genders [26]. We accepted as valid the background incidence and threshold values obtained from the previous study in 1998–1999, despite a possible change in hospital admissions due to the widespread use of IVGG as early treatment for GBS, including mild cases. We defined alarm signals when post A(H1N1)pdm09 immunisation cases were notified by the network or the total monthly incidence exceeded the estimated monthly upper 95 % CI limit for background incidence [22]. Monthly upper 95 % CI limit for background incidence had been calculated with ARIMA and Poisson models [21]. Crude monthly incidences were calculated from notifications and confirmed cases, and plotted on a graph showing predicted values.

We checked the positive predictive value of ICD-9-CM diagnostic code 357.0 in the Hospital In-patient Registry against the judgment of a neurologist (JAG-M) at one of the hospitals, the Puerta de Hierro University Hospital in Majadahonda. For each centre, we estimated a sensitivity value as the complementary of the false-negative rate, defined as the ratio between the number of notified and confirmed GBS cases not registered at the National Hospital In-patient Registry over the total number of notified and confirmed GBS cases. We calculated monthly incidences of hospital-admitted GBS

country-wide and plotted these on the epidemic curve defined by the 95 % CI limits of expected incidences depicted in the above-mentioned graph.

### Results

#### GBS cases ascertained by the neurologist network

Figure 1 shows the geographical distribution of the 10 hospitals in the network. During the surveillance period, January 2009–December 2011, local neurologists notified 148 patients with suspected GBS to the Central Unit. Of these, 138 were confirmed as GBS and three as MFS, making a total of 141 diagnoses confirmed by reference to the NINDS criteria after a minimum follow-up of one month. The positive predictive value of a suspected or notified case was 141/148, 95 %, 95 % CI 90 % to 98 %. When patients were re-classified according to Brighton criteria, 81 (57 %), 54 (38 %), and 5 (4 %) met criteria for levels 1, 2 and 3, respectively; one case (0.7 %) remained unclassified due to lack of access to hospital records. Of the seven patients excluded from the initially reported total of 148, three had alternative neurological diagnoses and four had a doubtful GBS diagnosis.

Of the 141 cases, 82 (58 %) were men; mean age at onset was 55.9 years (standard deviation 17.28 years); and 48 patients (34 %) were bed-bound one week after onset (Table 1). Two patients with serious comorbidity died within the first week of onset and a further four at a later date.



**Fig. 1** Geographical distribution of cities where study hospitals provided neurological care for Guillain-Barré syndrome. The inset shows Canary Islands. This figure is slightly modified from Cuadrado et al. [22]. Copyright 2004, with permission of Springer

**Table 1** Characteristics of confirmed GBS cases notified in 2009–2011 and identified by the neurologist network

		Motor status at one week after clinical onset or hospital admission				
Variables	No. of patients (%)	Independent gait	Gait: able with support	Able to stand up	Bed-bound	Unknown
Sex						
Male	82 (58.2)	21	21	3	31	6
Female	59 (41.8)	18	22	0	17	2
Age group (years)						
20–29	11 (7.8)	5	4	0	1	1
30–39	23 (16.3)	14	6	0	2	1
40–49	21 (14.9)	5	9	1	5	1
50–59	25 (17.7)	4	13	1	6	1
60–69	24 (17.0)	6	5	0	12	1
70–79	26 (18.4)	2	4	0	17	3
80+	11 (7.8)	3	2	1	5	0
Clinical antecedent						
Not identified	41 (29.1)	14	13	1	9	4
Recorded	100 (70.9)	25	30	2	39	4
Infection	85 (60.3)	21	27	2	32	3
—GTI	40 (28.4)	9	13	1	15	2
—ILI-RTI	34 (24.1)	11	9	1	12	1
—GI and ILI-RTI	3 (2.1)	0	1	0	2	0
—Urinary tract	3 (2.1)	0	2	0	1	0
—Other	4 (2.8)	1	2	0	1	0
—Unknown	1 (0.7)	0	0	0	1	0
Influenza vaccination	7 (5.0)	2	1	0	4	0
Other <sup>a</sup>	13 (9.2)	2	4	0	6	1
All patients	141 <sup>a,b</sup>	39 (27.7)	43 <sup>b</sup> (30.5)	3 (2.1)	48 <sup>b</sup> (34.0)	8 (5.7)

GBS Guillain-Barré syndrome, GTI gastrointestinal tract infection, ILI-RTI influenza-like infection or respiratory tract infection

<sup>a</sup>Other<sup>a</sup> encompasses surgery, medication, trauma, gastric carcinoma, delivery and pregnancy

<sup>b</sup>The sum does not add up the total amount of patients because some patients had more than one antecedent

### GBS incidence according to the neurologist network

Table 2 shows the age- and sex-specific distribution of cases and incidences. The annual incidence per 100,000 adult population was 1.20 for men and 0.81 for women. Incidence increased with age, particularly among men, up to the 70–79 age group. Table 3 shows the distribution of cases and incidence by hospital. Average annual incidence per 100,000 ranged from 0.35 in Malaga to 2.51 in Santiago de Compostela.

### GBS cases registered at the National Hospital In-patient Registry

A total of 2383 patients were hospital-admitted country-wide from 2009 to 2011 with ICD-9-CM code 357.0 as their principal diagnosis. The number of registered patients with GBS admitted to the networked hospitals across the period 2009–2011 was 193, 37 % higher than the 141 notified and confirmed GBS and MFS cases,

with a several-fold variation in incidence among hospitals. Thirty-five out of the 141 patients with confirmed GBS reported by surveillance from 2009 to 2011 (25 %) were not identified among those with GBS code 357.0 as their principal diagnosis (sensitivity 75 %, 95 % CI 67 % to 82 %). Likewise, the neurologist network reported 106 out of the 193 patients who were registered as admitted from 2009 to 2011 to networked hospitals and discharged with code 357.0.

The validation of ICD-9-CM code 357.0 for GBS diagnosis, recorded for 17 patients at the Puerta de Hierro Hospital in Majadahonda, showed it to be wrong in three cases, 18 %, which had in fact been diagnosed with axonal polyneuropathy, chronic transformation of a previous GBS and non-inflammatory polyradiculoneuropathy attributable to causes other than GBS. Hence, the positive predictive value of such 357.0 coded diagnosis was 82 %, 95 % CI 57 % to 96 %.

**Table 2** Observed incidence of GBS per 100,000 person-years for 2009–2011 in the population of 4.68 million under surveillance by the neurologist network

Age group in years	Male				Female				Total			
	Cases	Person-years	Incidence	95 % CI	Cases	Person-years	Incidence	95 % CI	Cases	Person-years	Incidence	95 % CI
20–29	6	1,232,652	0.49	(0.18–1.06)	5	1,224,264	0.41	(0.13–0.95)	11	2,456,916	0.45	(0.22–0.80)
30–39	12	1,607,871	0.75	(0.39–1.30)	11	1,560,600	0.70	(0.35–1.26)	23	3,168,471	0.73	(0.46–1.09)
40–49	14	1,350,147	1.04	(0.57–1.74)	7	1,354,077	0.52	(0.21–1.07)	21	2,704,224	0.78	(0.48–1.19)
50–59	10	991,665	1.01	(0.48–1.85)	15	1,045,449	1.43	(0.80–2.37)	25	2,037,114	1.23	(0.79–1.81)
60–69	17	783,156	2.17	(1.26–3.48)	7	845,904	0.83	(0.33–1.71)	24	1,629,060	1.47	(0.94–2.19)
70–79	14	569,067	2.46	(1.34–4.13)	12	712,188	1.68	(0.87–2.94)	26	1,281,255	2.03	(1.33–2.97)
80+	9	272,355	3.30	(1.51–6.27)	2	503,019	0.40	(0.05–1.44)	11	775,374	1.42	(0.71–2.54)
Total ≥20 years	82	6,806,913	1.20	(0.96–1.50)	59	7,245,501	0.81	(0.62–1.05)	141	14,052,414	1.00	(0.84–1.18)

GBS indicates Guillain-Barré syndrome, CI confidence interval

**Table 3** Hospitals and population coverage in numbers, GBS patients notified to the neurologist network, estimated sensitivity compared to patients coded as GBS in the National Registry in-patient Registry and incidence  $\times 100,000$ 

Hospital	Person-years ≥20 years	Number of patients			Proportions			Incidence × 100,000			
		Number of hospital-registered patients <sup>a</sup>	Notified patients	Notified and confirmed GBS (a)	Confirmed not hospital registered (b)	Infection in preceding 30 days	Influenza vaccine in preceding 42 days	Confirmed not registered over notified and confirmed (b/a)	Estimated sensitivity 1-(b/a)	in registered patients <sup>a</sup>	in notified patients
Carlos Haya Hospital (Malaga)	3,676,698	19	13	13	4	8	0	0.31	0.69	0.52	0.35
General Hospital (Segovia)	364,983	6	4	4	0	3	0	0.00	1.00	1.64	1.10
La Paz University Hospital (Madrid)	1,239,486	27	19	18	5	10	2	0.28	0.72	2.18	1.45
Miguel Servet University Hospital (Zaragoza)	1,023,261	13	11	9	1	3	0	0.11	0.89	1.27	0.88
Bellvitge University Hospital (Hospitalet de Llobregat)	3,034,845	31	20	20	7	11	2	0.35	0.65	1.02	0.66
Puerta de Hierro University Hospital (Majadahonda)	967,029	17	15	14	0	8	0	0.00	1.00	1.76	1.45
Severo Ochoa University Hospital (Leganés)	472,563	8	5	5	0	3	0	0.00	1.00	1.69	1.06
Virgen de la Salud Hospital (Toledo)	1,003,170	16	17	16	6	11	0	0.38	0.63	1.59	1.59
Virgen de las Nieves University Hospital (Granada)	1,115,721	18	15	13	4	8	0	0.31	0.69	1.61	1.17
University Hospital Clínico (Santiago de Compostela)	1,154,658	38	29	29	8	20	3	0.28	0.72	3.29	2.51
Total	14,052,414	193	148	141	35	85	7	0.25	0.75	1.37	1.00

GBS Guillain-Barré syndrome

<sup>a</sup>Patients admitted to the respective hospitals during the period 2009–2011 and discharged with ICD-9-CM code 357.0 as their principal diagnosis

### Vaccination and other antecedents

One hundred cases (71 %) had a record of potential exposures (Table 1), with 85 (60 %) patients having had infections, 7 (5 %) having received immunisations with influenza vaccine within the 42 days prior to clinical onset and 13 (9 %) having other antecedents.

Table 4 shows demographic and clinical data for the seven cases with vaccination, who were admitted to three different hospitals. All cases fulfilled Brighton level-1 criteria. Four had received a 2009-TIV prior to A(H1N1)pdm09 campaign, and one of these was simultaneously affected by a bronchopulmonary infection as a

clinical antecedent. None had received A(H1N1)pdm09 vaccine. Another three cases had received a 2010–2011-TIV immunisation containing the A(H1N1)pdm09 strain, one in the 2010 campaign and two in 2011. Four out of seven GBS cases preceded by influenza vaccination were bed-bound compared with 43 of 134 other GBS cases (Tables 1 and 4).

As no GBS case related to A(H1N1)pdm09 vaccination was found we did not send any alarm signal to health authority, the AEMPS.

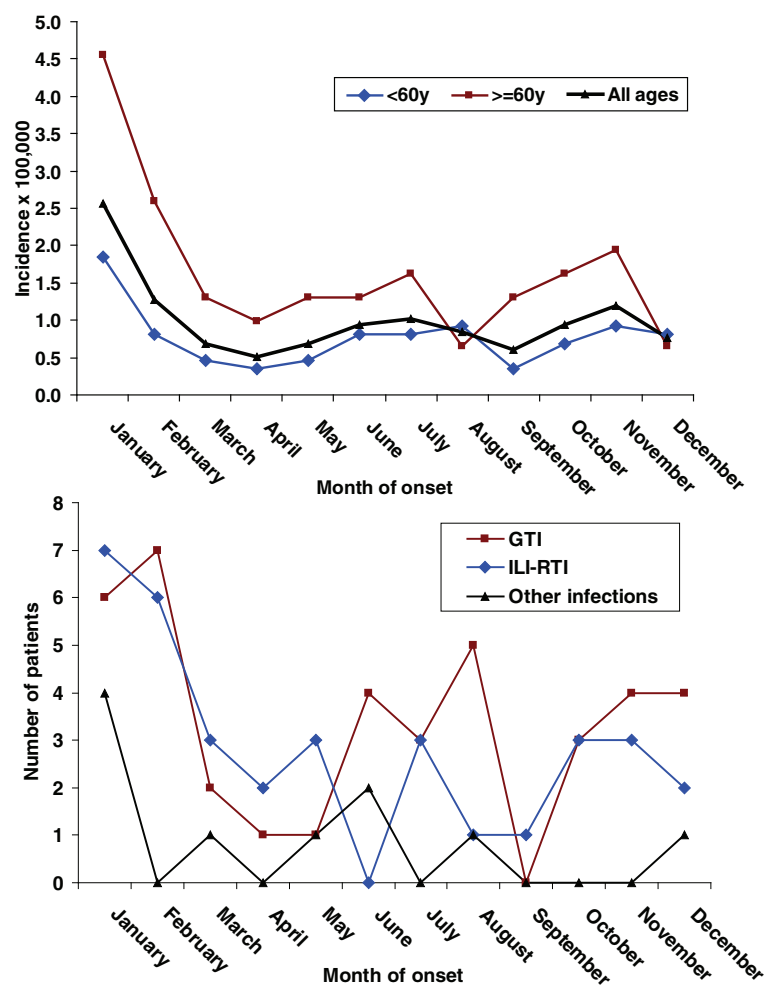
Figure 2 depicts the monthly/seasonal incidence of GBS in patients grouped by age and type of most

**Table 4** Neurologist network: demographic and clinical data pertaining to seven GBS patients with influenza immunisations during the 42-day period preceding clinical onset

Patient ref. no., sex, age	Vaccination date and type (a)	Co-morbidity or clinical antecedent in 30 days prior to onset	Symptom onset (b)	(a-b) Interval in weeks	Functional level at one week	Treatment	Clinical confirmation on the basis of
1 Female 53	2 Oct 2009  2009-TIV	Motor neurone disease	13 Oct 2009	1–2	Walking	Not treated	Clinical symptoms/ exam.  Cerebrospinal fluid (CSF) tests  Electrophysiology lab.  Other causes excluded
2 Male 68	27 Oct 2009 2009-TIV	Heart disease.  Sleep apnea. High blood pressure. Bronchopulmonary infection	22 Nov 2009	3–4	Bed-bound	IVGG	Electrophysiology lab.  Other causes excluded
3 Male 34	20 Oct 2009 2009-TIV	Syphilis seropositive	30 Nov 2009	5–6	Walking	IVGG	Clinical symptoms/ exam.  CSF tests  Electrophysiology lab.  Other causes excluded
4 Male 70	28 Sept 2009 2009-TIV	Motor neurone disease	10 Oct 2009	1–2	Bed-bound	IVGG	Clinical symptoms/ exam  CSF tests  Electrophysiology lab.  Other causes excluded
5 Male 77	18 Oct 2010 2010–2011-TIV <sup>a</sup>	-	1 Nov 2010	2	Bed-bound	IVGG	Clinical symptoms/ exam.  Electrophysiology lab.  Other causes excluded
6 Female 78	5 Jan 2011 2010–2011-TIV	-	15 Jan 2011	1–2	Able to walk with support	IVGG	Clinical symptoms/ exam.  CSF tests  Electrophysiology lab.  Other causes excluded
7 Male 82	27 Oct 2011 2010–2011-TIV <sup>a</sup>	High blood pressure  DM  Atrial fibrillation	23 Nov 2011	4	Bed-bound	IVGG Mechanical Ventilation	Clinical symptoms/ exam.  CSF tests  Electrophysiology lab.  Other causes excluded

GBS Guillain-Barré syndrome, DM diabetes mellitus type 2, TIV seasonal trivalent influenza vaccine, IVGG intravenous gammaglobulin

<sup>a</sup>Received the vaccine Chiromas® (Novartis), adjuvanted with MF59C.1



**Fig. 2** Seasonal patterns of Guillain-Barré syndrome (GBS) according to the neurologist network. Top: monthly incidence of GBS in two age groups. Bottom: case distribution by type of preceding infection and month of clinical onset

frequent antecedent. The seasonal distribution suggested the highest incidence in January and February, particularly for patients aged  $\geq 60$  years and for those with previous ILI-RTI or GTI.

#### 2009-2011 GBS incidence compared with background incidence

Figure 3 gives an overview of the incidence and antecedents during the surveillance period compared to the predicted background incidence. Monthly incidences of notified and confirmed GBS did not exceed the 95 % upper confidence limit but did exceed the lower limit several times in 2010 and 2011. GBS rates from National Hospital In-patient Registry were generally higher than those calculated from notified patients, particularly after the 2010-2011-TIV campaign, and occasionally exceeded the upper limit of the epidemic prediction, though not for the period October-November 2009 when the four

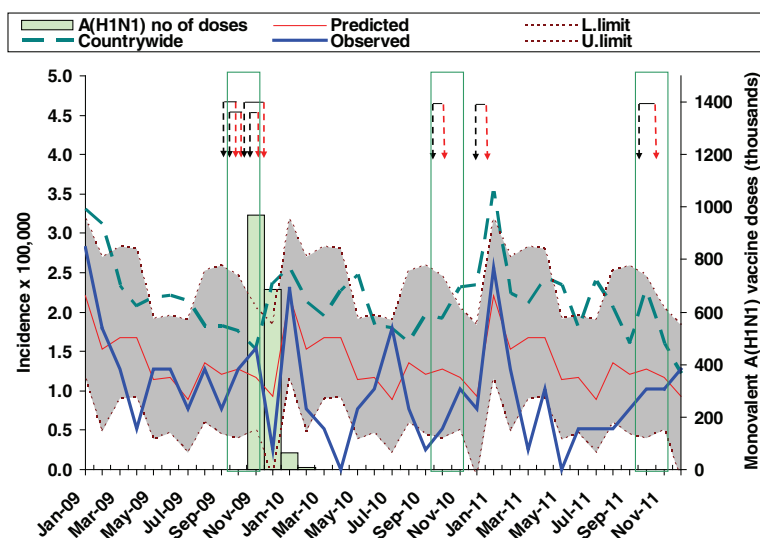
post-2009-TIV cases were observed or the period following the A(H1N1)pdm09 vaccination campaign.

#### Discussion

The performance of our surveillance of GBS as a potential adverse reaction of influenza immunisations rests on the coincidence of time-related clustering of GBS cases occurring within the 42-day, high-risk post-immunisation period with a greater-than-expected increase in GBS incidence. Overall, monthly incidence of GBS, whether notified or registered country-wide, does not appear to reflect any impact of A(H1N1)pdm09 or seasonal vaccine campaigns. Our neurologist network failed to find a single GBS case following A(H1N1)pdm09 vaccination. The Hospital In-patient Registry suggested no increase in GBS monthly incidence during or post influenza immunisation campaigns.

Our study might have some limitations. The power of this study to detect an increase in incidence in vaccinated





**Fig. 3** Predicted Guillain-Barré syndrome (GBS) background incidence with its 95 % confidence limits; monthly incidence of GBS among the population under surveillance as observed by the neurologist network during the period 2009–2010, seasonal and A(H1N1)pdm09 influenza vaccination campaigns (in the latter case with monthly number of doses for the whole population from 16 November 2009 to 1 February 2010, and routine campaign intervals —marked between vertical green lines—for seasonal immunisations), clinical antecedents (black arrows) and clinical onset of GBS patients (red arrows) immunised during the 42-day prior to clinical onset; and monthly incidence of GBS during the surveillance period, as seen from country-wide diagnostic data on 2383 hospital-admitted patients over 20 years and having GBS coded as ICD-9-CM 357.0 as their principal diagnosis at discharge (Discharge Certificates, National In-Patient Hospital Registry)

persons depends on the method of determination of the threshold, on the relative risk of GBS in vaccinated persons, and on the proportion of the population that received the vaccine. Since only a small part of the population was vaccinated with A(H1N1)pdm09, the relative risk associated with vaccination should have been very high to induce an overall incidence of GBS sufficiently high to exceed the threshold. However, we did not find any GBS case following A(H1N1)pdm09 vaccination in the 165,000 population vaccinated, despite an expected background incidence around 2.62 cases from December to March, which makes increased incidence associated with vaccination highly unlikely. Another limitation is the difficulty in adjusting for confounding from causes such as ILI-RTI or GTI, both of which are unlikely in our series in the light of the lack of such antecedents in six of our seven cases. Furthermore, potential underreporting might have happened, as has been suggested in connection with paediatric and medical departments in Sweden, where a similar GBS surveillance system was in place [27]. In our study, only one reported GBS case was not hospital-admitted but similar cases may have been overlooked. Underreporting in autumn 2009, linked to considerable media attention paid to influenza-related events during the influenza monovalent vaccine campaign, was probably lower than during other surveillance periods. Additionally, National Hospital In-patient Register has a proportion of false positive and false negative cases whose impact on this registry's ultimate validity for estimating all GBS cases

is uncertain [28]. Likewise, we assumed that background incidence estimated in 1999 would remain the same 10 years later, despite the potential change in infection transmissibility caused by the increase in population density in Spain over this period. Neither can exposure misclassification be ruled out since recall bias might have affected vaccination ascertainment. Our study also lacks power to study the individual effects of every vaccine adjuvant. Lastly, one of the post-2009-TIV Spanish cases had preceding ILI-RTI episodes, and two others had motor function potentially compromised by motor neurone disease. One could thus speculate that co-morbidity may have contributed to vaccination being indicated. High immunisation frequencies and improved information might have mimicked excess post-2009-TIV GBS among the surveillance population in both Spain and the United Kingdom [29].

Our results are consistent with a study by Burwen et al. [16] on GBS incidence after influenza vaccination among the Medicare population in 2009–2010, which failed to find an increase in GBS incidence above a critical limit established by GBS incidence in the previous five years. In contrast, our results differ from the modest risk excess reported in three pooled analyses [9–11]. However, the main design of these reviews, namely, self-controlled case series analysis and self-controlled interval-risk design, might imply a high risk of bias, i.e., recall bias for exposures predating GBS onset by more than 42 days and, in particular, incomplete adjustment

for potential confounders like ILI-RTI or GTI and seasonal patterns of GBS onset [30, 31]. On the other hand, cohort studies either give lower relative risks [11, 15, 32] or fail to find any association [12–14].

Contrary to the findings of the ITANG study, which used a 176-patient case–control and case-series designs and reported modest but positive associations with 2010-TIV [33], we failed to observe any suspected impact of either the 2010 or the 2011 seasonal immunisation. Doubts nevertheless continue to surround ITANG's capacity to remove residual confounding from the several-fold higher effect of the preceding infections, odds ratio (OR) = 23.8 and OR = 11.5 for ILI-RTI or GTI, respectively. Even so, the most important reason for suspecting a high risk of bias in the ITANG study is control selection towards low 2010–2011-TIV immunisation rates in hospital controls. ITANG controls were recruited from among patients with trauma, after eliminating those with chronic conditions, a selection strategy that would potentially exclude people in whom 2010–2011-TIV had been indicated.

One important aspect of our results regarding the four cases associated with the 2009-TIV and not with preceding infections is that they might match the intriguing association observed in the UK for the same exposure and time as reported by the VAESCO study. The VAESCO study reported an excess GBS risk for the unadjuvanted 2009-TIV in the UK [34], not seen in previous years using the same UK database [29]. The fact that such an effect was not observed in other seasonal influenza vaccines in 2010 or 2011 in Spain might point to a side-effect of the 2009-TIV due either to the A/Brisbane/59/2007(H1N1) or to the A/Brisbane/10/2007(H3N2) component of the 2009 TIV being removed from the 2010–2011-TIV.

Our study design, when compared to the other three procedures used to monitor or disclose potential causes of GBS, i.e., the spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions, self-controlled case series and case–control analysis, raises public health service-related questions about preferential or alternative procedures when facing early detection of a potential excess risk of GBS. It would appear that methodological issues and logistic elements related to the question to be answered are paramount. Speed in activating surveillance resources may constitute a key issue. Self-controlled case-series analysis in New York based on a list of 150 active-reporting neurologists and 2495 passive-reporting neurologists based in neurology departments, was considered expensive [35]. Our system, relying on hospital neurology departments, took advantage of the National Health Care Services which, on a geographical residential basis, covered well-defined populations, was underpinned by a small number of neurologists and was conducted at no extra cost. Spain's National Health Care system is operated by regional authorities and

the *AEMPS* is a state-owned institution. The Spanish neurologist network was intensively active during the A(H1N1)pdm09 campaign, i.e., though the low monthly rates in 2010 and 2011 might have been related to under-reporting. Reduction of surveillance to the November 2009–March 2010 period or express official support from the regional authorities for the purpose of incorporating public health missions in neurology departments might have improved GBS surveillance.

It would appear that GBS case–control studies using population controls and embodied in a hospital- and population-based network may be the best alternative for populations covered by publicly operated medical systems. This option does not exclude the addition of other procedures, such as self-controlled GBS case series, whether or not nested within an immunised cohort. At all events, knowledge of the GBS epidemiology in the study population is advantageous, particularly because asymmetry of exposure and confounder measurement in non-high-risk periods or among controls appears to be inevitable. Although A(H1N1)pdm09 monovalent vaccine is no longer in use, its strain has been incorporated in the seasonal vaccines of the following years, so that our study results are still of practical significance. All things considered, an effective influenza vaccine might reduce GBS incidence through reductions in ILI-RTI infections, a far more frequent antecedent to GBS than is vaccination, as shown by our results.

## Conclusions

We conclude that increased GBS incidence due to A(H1N1)pdm09 or TIV immunisations during 2010–2011 over background GBS is unlikely. Efficient GBS surveillance requires the local support of public health authorities and methodological updates, in line with the designated purpose in each case.

## Ethics and consent to participate

This research was approved by the Comité de Ética en la Investigación y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III, with the reference number CEI PI 20\_2009. All patients, with no exceptions, gave their informed consent.

## Consent to publish

Not applicable.

## Availability of data and materials

We will offer our surveillance database duly anonymised, upon request to the corresponding author. As for the cases of Guillain-Barré syndrome coded in the National Hospital In-patient Registry we do not have permission from the Spain's Ministry of Health to share it with third parties.

## Abbreviations

A(H1N1)pdm09: pandemic A(H1N1)2009 virus; AEMPS: Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*); CI: confidence interval; GBS: Guillain-Barré syndrome; GTI: gastrointestinal tract infection; ICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; ILI-RTI: influenza-like or respiratory tract infection; IVGG: intravenous gammaglobulin; MFS: Miller-Fisher syndrome; NINDS: National Institutes of Neurological Disorders and Stroke; OR: odds ratio; TIV: seasonal trivalent influenza vaccine.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

EAC assisted in data collection and analysis and with writing manuscript. JAI built the database, assisted with data collection and network management. FJGL validated data and wrote parts of manuscript linked to In-Patient registry and substantially assisted in writing the first and revised manuscript versions. JRAC notified and commented manuscript. FA helped with data collection. CC1 collected data and commented manuscript. CC2 collected data and commented manuscript. JIC helped in surveillance design and commented manuscript. JD reported cases and commented manuscript. MDPF reported cases and repeatedly commented manuscript. OF, notified. JAGM reported data, validated registry data, commented manuscript. RGM reported data and commented manuscript. DM initiated study, revised vaccines data, commented manuscript. JP reported data and commented manuscript. FJRR reported data and commented text. MRT supervised notification and commented manuscript. JdePC conceived the study with DM, supervised process, coordinated and wrote the first draft. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgments

The authors would like to thank their colleagues at the National Centre for Epidemiology, Dr. Rafael Fernández-Cuenca Gómez for access to National In-Patient Registry data, Dr. Aurora Limia Sánchez, from the Spain's Ministry of Health, Social Services, and Equity for her assistance, Dr. Javier Damián Moreno for his comments on the manuscript and Dr. Amparo Larrauri Cámara, Concepción Delgado Sanz and Silvia Jiménez Jorge for their help in information on Spain's influenza surveillance.

## Funding

No funding was obtained for this study.

## Author details

<sup>1</sup>National Centre for Epidemiology, CIBERNED, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Neurology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain. <sup>3</sup>Neuromuscular Unit, Neurology Department, Bellvitge University Hospital, Bellvitge, Biomedical Research Institute (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge/IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain. <sup>4</sup>Neurology Department, Severo Ochoa University Hospital, Leganés, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Epidemiology Department, Regional Ministry of Health, Madrid Autonomous Region, Spain. <sup>6</sup>Neurology Department, General Hospital, Segovia, Spain. <sup>7</sup>Neurology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain. <sup>8</sup>Neurology Department, Carlos Haya University Hospital, Málaga, Spain. <sup>9</sup>Neurology Department, Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, Madrid, Spain. <sup>10</sup>Neurology Department, Virgen de la Salud Hospital, Toledo, Spain. <sup>11</sup>Spanish Medicines & Medical Devices Agency (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), Madrid, Spain. <sup>12</sup>Neurology Department, University Teaching Hospital Clínico, Santiago de Compostela (Corunna), Spain. <sup>13</sup>Neurology Department, La Paz University Hospital, Madrid, Spain.

Received: 14 August 2015 Accepted: 12 May 2016

Published online: 21 May 2016

## References

- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294–304.
- Forsberg A, Press R, Einarsson U, de Pedro-Cuesta J, Holmqvist LW. Disability and health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset: a prospective study. *Clin Rehabil*. 2005;19(8):900–9.
- Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978–1979 influenza vaccine. *N Engl J Med*. 1981;304(26):1557–61.
- Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976–1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol*. 1991;133(9):940–51.
- Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1797–802.
- Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*. 2006;25(10):1768–97.
- Glanz JM, McClure DL, Xu S, Hambidge SJ, Lee M, Kolczak MS, et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(8):808–18.
- McClure DL, Glanz JM, Xu S, Hambidge SJ, Mullooly JP, Baggs J. Comparison of epidemiologic methods for active surveillance of vaccine safety. *Vaccine*. 2008;26(26):3341–5.
- Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet*. 2013;381(9876):1461–8.
- Dodd CN, Romio SA, Black S, Vellozzi C, Andrews N, Sturkenboom M, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barré Syndrome following Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *Vaccine*. 2013;31(40):4448–58.
- Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: a meta-analysis. *Vaccine*. 2015;33(31):3773–8.
- Wu J, Xu F, Lu L, Lu M, Miao L, Gao T, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2416–23.
- Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011;343:d5956.
- Ghaderi S, Gunnes N, Bakken I, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):67–72.
- Kim C, Rhie S, Suh M, Kang DR, Choi YJ, Bae GR, et al. Pandemic influenza A vaccination and incidence of Guillain-Barré syndrome in Korea. *Vaccine*. 2015;33(15):1815–23.
- Burwen DR, Sandhu SK, MacCurdy TE, Kelman JA, Gibbs JM, Garcia B, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination among the Medicare population, 2009–2010. *Am J Public Health*. 2012;102(10):1921–7.
- Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Ledesma J, Pozo F, Casas I, et al. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. *Euro Surveill*. 2011;16(11):pii:19820.
- Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Pozo F, Casas I, García Cenoz M, Castilla J, et al. Early estimates of the effectiveness of the 2011/12 influenza vaccine in the population targeted for vaccination in Spain, 25 December 2011 to 19 February 2012. *Euro Surveill*. 2012;17(12):pii:20129.
- Valenciano M, Kissling E, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, et al. Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009–2010: results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000388.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2210/1995, de 28 diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1996-1502](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1996-1502). Boletín Oficial del Estado 24 enero 1996, núm. 21, 2153–2158. 28-12-1995. 1502. Accessed 3 Mar 2016.
- Cuadrado JL, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J, et al. Guillain-Barré syndrome in Spain, 1985–1997: epidemiological and public health views. *Eur Neurol*. 2001;46(2):83–91.
- Cuadrado JL, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J, et al. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998–1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci*. 2004;25(2):57–65.
- Asbury AK, Amason BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1978;3(6):565–6.
- Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29(3):599–612.

25. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal. [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es). 2014. 25-2-2014. Accessed 3 Mar 2016.
26. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol*. 1990;131(2):373–5.
27. Cheng Q, Jiang GX, Fredrikson S, Link H, de Pedro-Cuesta J. Epidemiological surveillance of Guillain-Barré syndrome in Sweden, 1996–1997. Network members of the Swedish GBS Epidemiology Study Group. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(2):104–10.
28. Funch D, Holick C, Velentgas P, Clifford R, Wahl PM, McMahon-Walraven C, et al. Algorithms for identification of Guillain-Barré Syndrome among adolescents in claims databases. *Vaccine*. 2013;31(16):2075–9.
29. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):382–8.
30. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):769–76.
31. Iqbal S, Li R, Gargiullo P, Vellozzi C. Relationship between Guillain-Barré syndrome, influenza-related hospitalizations, and influenza vaccine coverage. *Vaccine*. 2015;33(17):2045–9.
32. de Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA*. 2012;308(2):175–81.
33. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chio A, Logroscino G, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010–2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(5):433–44.
34. Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ*. 2011;343:d3908.
35. Giambrone GP, Zansky SM, Eidson M, Duncan PG, McNutt LA, Birkhead GS. Guillain-Barré syndrome surveillance during National Influenza Vaccination Campaign, New York, U.S.A., 2009. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(12):1956–62.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



# Capture-Recapture as a Potentially Useful Procedure for Assessing Prevalence of Multiple Sclerosis: Methodologic Exercise Using Portuguese Data

J. de Sá<sup>a</sup> E. Alcalde-Cabero<sup>b, c</sup> J. Almazán-Isla<sup>b, c</sup> A. Sempere<sup>d</sup>  
 J. de Pedro-Cuesta<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup>Neurology Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal; <sup>b</sup>National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, and <sup>c</sup>Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas – CIBERNED), Ministry of Science and Innovation, Madrid, and <sup>d</sup>Neurology Department, Alicante General University Teaching Hospital, Alicante, Spain

## Key Words

Capture-recapture methods • Epidemiology • Multiple sclerosis prevalence • Public health

## Abstract

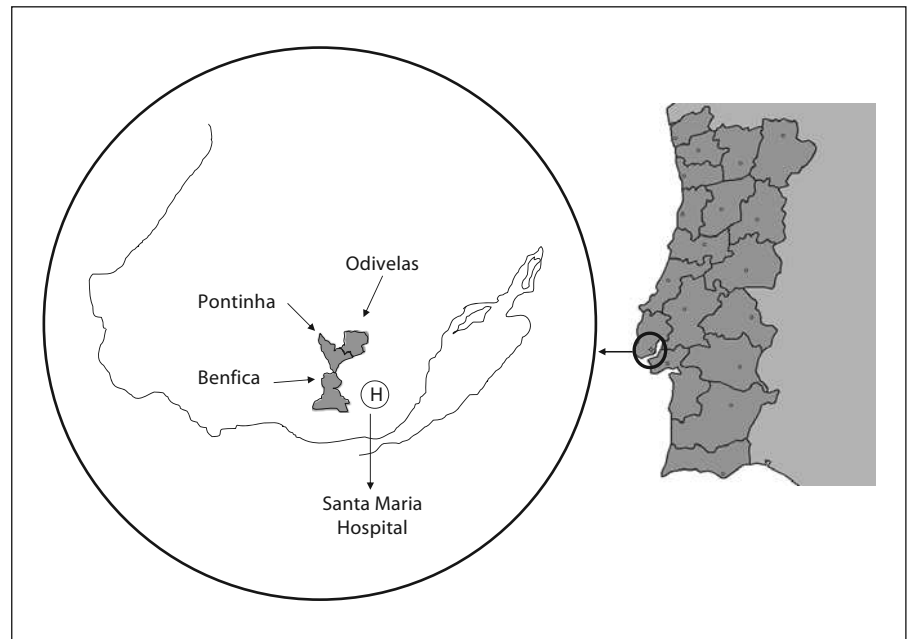
**Background:** Capture-recapture methods (CRMs) are well established in epidemiologic surveillance and considered useful for the task of correcting for case-finding limitations in multiple sclerosis (MS) prevalence surveys. To date, however, CRMs have been exclusively applied to crude prevalence figures. This study therefore sought to explore an age-specific application of this method to an urban Portuguese population of 229,342. **Methods:** We used a CRM to correct for the age-specific prevalence of MS obtained from two data sources, i.e. general practitioners in three primary-care districts and a neurology unit at the referral hospital. The corrected figures were adjusted for age using the European standard population as reference. **Results:** When applied to 95 MS patients, the CRM impact was highest at ages 50–59 years, with a 110% increase in cases where the corrected prevalence was highest, i.e. 181.8 (95% CI 75.7–287.9) per 100,000, and lowest, nil, at ages  $\geq 70$  years, with an unchanged corrected prevalence of 13.8. The crude prevalence

of 41.4 per 100,000 increased by 36% to 56.20 per 100,000 when it was CRM- and age-adjusted. Source independence was poor. **Conclusions:** CRMs can be differentially applied to MS counts. Valid comparisons may require simultaneous adjustment for age and other variables, such as diagnostic delay and diagnostic criteria. CRM applications to crude figures and dependent sources should be approached with caution.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

## Background

Potentially rising and still poorly understood trends in the incidence of multiple sclerosis (MS), occasional reports of MS as a side effect of vaccination, and the possible effects of the considerable decrease in childhood infections, among other things, may lead to epidemiologic surveillance or monitoring of MS [1–4]. Yet, despite some exploratory attempts, based on MS registries mainly in Scandinavian populations [5–8], neither the rationale for nor the structural and functional features of a public-health-based MS service has been proposed. One such initiative is the use of the capture-recapture method (CRM), a classic procedure intended to estimate or adjust



**Fig. 1.** Geographic location of the study populations.

for the extent of incomplete ascertainment when collecting cases from different sources, as generally occurs when proceeding with case-finding in MS surveys [9, 10]. As the name implies, the CRM has its antecedents in animal ecology.

Results of applying CRMs to MS have been reported by six studies undertaken in Argentina, Colombia, France, Spain, the UK and the USA, in every case based on crude prevalence counts [11–16]. CRMs are considered useful in MS prevalence studies where cases are frequently diagnosed or registered in different data sources (hospitals, outpatient neurology clinics, patient associations, general practitioner (GP) lists, etc.), and reported increases in prevalence estimates versus uncorrected figures are high, reaching 38% in a recent study [12]. Comparisons of CRM-corrected crude prevalence figures are of limited value, however, when populations differ in age structure [17].

The aim of this study was to explore the impact of a CRM on correcting MS prevalence. Hook and Regal [18] stressed the importance of validating CRM using ‘real’ data instead of simulated information. The MS survey conducted on the 62,000 inhabitants of the Santarem district, which yielded a crude prevalence of 43 per 100,000 in 1998, may have become outdated due to technological improvements in diagnosis [19]. We therefore explored CRM effects as applied to recently updated, MS-diagnostic, population-based Portuguese data.

## Methods

### Study Populations and Medical Services

We studied the resident catchment population (2001 census) of three geographically adjacent primary-care districts in Lisbon’s Northern Health Area, i.e. Benfica, Pontinha and Odivelas. The sizes of the three subpopulations, as furnished by the health authorities, were 62,465, 33,031 and 133,846, respectively. These subpopulations are traditionally served by the Santa Maria Hospital (SMH), which also provides neurological care to a considerably larger population, totaling 517,872 persons. The geographic situation of the catchment areas of the above three primary-care districts and the SMH is shown in figure 1.

For the purposes of generating age-specific populations by district, we obtained age-specific 2001 census populations for administrative units that overlapped the residential areas of primary-care users (i.e. those of the Benfica and Pontinha parishes and the Odivelas municipal area) and yielded a reasonable fit with primary-care districts of the same name. The distributions of each of the three health district populations by age are shown in table 1.

The Portuguese health system is characterized by three coexisting systems, namely the country’s National Health Service (NHS), special social health insurance schemes for certain professions (health subsystems), and voluntary private health insurance. In addition, around 25% of the population is covered by health subsystems, 10% by private insurance schemes, and another 7% by mutual funds. The NHS provides universal coverage funded by taxation. In Portugal, primary care is provided at NHS primary-care centers (PCCs), with each center generally serving the catchment population residing in the geographic area in

which it is located; neurological care is provided by neurologists at a ratio of 1 per 31,600 inhabitants. Portugal's publicly run NHS provides neurological care at low cost, as follows: in the case of rural areas, at the hospital nearest to the resident population, and in the case of cities, on a less rigid basis whereby patients may be referred to different hospitals. Patients diagnosed with MS attend NHS hospital-based or private neurology clinics and PCCs. As the cost of MS treatment is wholly subsidized by the NHS, patients are required to be registered at the health centers in their respective residential areas. Insofar as the study populations are concerned, Lisbon's SMH, where this study's principal researcher (J.S.) practices, is the main referral center for their designated health regional area.

#### Case-Finding and Epidemiologic Classification

All PCCs in Lisbon's Northern Health Area were invited to participate in this survey. After the directors of the Benfica, Pontinha and Odivelas PCCs had presented the project to their staff, all three volunteered to participate. The project was approved by the SMH Ethics Committee in 2007.

#### Primary-Care-Based Case Search

During several meetings with a neurologist field researcher at the three PCCs, GPs received instructions and criteria for identifying patients suffering from MS, i.e. patients were required to present with diagnosis of MS, established by a department of neurology or a local neurologist. The GPs agreed to participate and complete a spreadsheet with patient data. At each center, the director appointed a local researcher to implement data collection. All GPs – 57 in Odivelas, 13 in Pontinha and 36 in Benfica – collaborated. Field data collection at the three centers was undertaken in the period from September 2009 through December 2010. When the data from the GPs were furnished to the research team, J.S. contacted the private neurologist who had made the MS diagnosis, or alternatively, other hospital departments, i.e. at the Capuchos and Egas Moniz Hospitals, to obtain confirmation of MS diagnosis of such patients and details enabling application of MS diagnostic criteria.

#### Hospital-Based Search

During the same period, the database of patients diagnosed with MS at the SMH unit directed by J.S. was explored by J.S. in order to identify residents in the above three primary-care districts. In addition, a few patients with MS but not shown on the GP lists were identified by J.S. after a request for information had been sent to neurologists in private practice. Patients were labeled as being known or unknown to the GPs, firstly by reason of the fact that their names were absent from the respective GP's list, and secondly on confirmation at the above-mentioned meetings of the fact that there was no record of MS diagnosis in the patient's clinical history at the PCC. The neurology records of patients attending the SMH were examined by J.S.

#### Diagnostic Criteria and Residence

Patients suspected of suffering from MS but still undergoing clinical evaluation or having symptoms difficult to interpret were not included in counts. A small number (around 3%) who had, at their most recent neurological visit, fulfilled McDonald's criteria for clinically isolated syndrome were deemed inappropriate for CRM correction and excluded from counts [20]. Patients who met

**Table 1.** Study population by primary-care center allocation, overall and age-specific

Age group	Odivelas	Benfica	Pontinha	All districts
0–19	28,497	9,455	7,093	45,045
20–29	22,880	10,111	5,265	38,256
30–39	19,502	7,206	4,583	31,291
40–49	19,781	7,206	4,785	31,772
50–59	19,845	10,085	4,720	34,650
60–69	13,238	9,766	3,552	26,556
≥70	10,103	8,636	3,033	21,772
All ages	133,846	62,465	33,031	229,342

Estimated using weights from population census for administrative units: Odivelas municipal area and Benfica and Pontinha parishes.

McDonald's 2001 MS diagnostic criteria [20] at the prevalence date (December 31, 2009) were included in the study and referred to as 'MS patients'.

Residence in PCC districts was verified from addresses shown in medical records. Four patients reported as having MS, identified at SMH or in the GP lists (2 from Odivelas, 1 from Benfica) without medical control for several years, were contacted. Due to severe disability (bedridden or wheel-chair bound), they had moved some years previously to charity homes located outside the study area.

#### Capture-Recapture Methodology

A potential usage of the CRM in epidemiology is the refinement of prevalence and incidence estimates when the investigator has clearly incomplete data from two or more sources [9].

#### Data Source Design

In accordance with Hook and Regal's suggestions [9, 21], patient identification was followed by distinguishing (a) three 'original' sources, namely the SMH, three GP lists at PCCs, and some private practitioners, and (b) two 'analytical' sources, the SMH and PCCs, used for CRM calculations, after private practitioners and GPs at PCCs had been pooled into one source. Analytical sources were independent if the average probability of MS patients who appeared in their intersection or 'overlap' was equal to the product of average probabilities of appearing in each source separately. Independence of data sources was verified by testing the statistical significance of deviations between the expected and observed distribution of cases at the SMH and PCC intersect on a 2 × 2 table obtained from product probabilities of the main analytical subsets (fig. 2).

#### Calculations for CRM

Assuming source independence, we used reported methods [9, 22–25] to obtain CRM-corrected prevalence estimates and their 95% confidence intervals (CIs) for pooled populations across all ages, each of the three subpopulations across all ages, and pooled populations by age-specific strata. The CRM-corrected preva-

**Fig. 2.** Methodologic outline and example of calculations of CRM correction, completeness and source dependency.

		Source PCCs		
		Yes	No	
Source SMH	Yes	a=28	b=38	$\hat{N} = \frac{(b+1)(c+1)}{(a+1)} - 1 = 133$
	No	c=29	x	$\hat{x} = \hat{N} - (a+b+c) = 38$
Completeness (%)				
SMH	$S_{SMH} = \frac{a+b}{N} \cdot 100$	49.6%		$Var(\hat{N}) = \frac{(a+c+1)(a+b+1) \cdot c \cdot b}{(a+1)^2(a+2)}$
PCCs	$S_{PCCs} = \frac{a+c}{N} \cdot 100$	42.9%		$95\%CI = \hat{N} \pm 1.96\sqrt{Var(\hat{N})}$
Both	$S_{Both} = \frac{a+b+c}{N} \cdot 100$	71.4%		

Source or source dependency	SMH	PCCs	Observed Intersect	Expected intersect under independence	Dependence sign
Source probability	$P(SMH) = \frac{(a+b)}{(a+b+c)} = \frac{66}{95} = 0.69$	$P(PCCs) = \frac{(a+c)}{(a+b+c)} = \frac{57}{95} = 0.60$	$P(SMH \cap PCCs) = \frac{a}{(a+b+c)} = \frac{28}{95} = 0.29$	$P(SMH) \cdot P(PCCs) = 0.69 \cdot 0.60 = 0.41$ $a_{exp} = 0.41 \cdot 95 = 39$	0.29-0.41<0  Negative

lence numerator was generated using the method described in 2000 by Hook and Regal [18], first reported by Sekar and Deming [22] and subsequently modified by Chapman [23] and Seber [24]. This numerator is known as the Chapman nearly unbiased estimator (NUE), as shown in figure 2 with an example for all districts across all ages. The estimated value for the unobserved cell was obtained, as indicated in figure 2, from the rounded Chapman NUE figure minus the three observed cell numbers. The 95% CI of the CRM-corrected prevalence was obtained from the 95% limits for the CRM-corrected value, by using the well-known Chapman NUE variance calculation procedure [23, 24], as suggested by Ferrer Evangelista et al. [26] and Gallay et al. [27] (fig. 2). Finally, CRM-corrected and age-adjusted prevalence figures and 95% CIs were calculated using standard European population weights provided by Zivadinov et al. [17] for MS prevalence strata, and the Epidat procedure for direct adjustment. The terms CRM-adjusted, completeness-adjusted and ascertainment-adjusted are indistinctly used in the literature.

#### Completeness

Heterogeneity of completeness (captured proportion of estimated cases) was tested using the test for  $2 \times 2$  or  $2 \times n$  contingency tables.

## Results

After detailed examination of neurology records kept by the SMH and by specialists (mostly neurologists) contacted by GPs and J.S., 96 patients were found to fulfill McDonald's 2001 criteria for MS at the prevalence date [20]. Age was not clearly identified for 1 patient who was

dropped from counts, so that the CRM was finally applied to 95 MS patients.

MS patients classified by source, original or analytical, are depicted in figure 3. Based on these figures, the CRM-corrected number of cases (n) was 133. Completeness for SMH and PCCs across all ages was 49.6 and 42.9%, respectively, rising to 71.4% for both sources combined. Source dependency for SMH and PCCs across all ages was 0.69 and 0.60, respectively. The expected intersect,  $0.69 \times 0.60 = 0.41$ , was higher than the observed intersect,  $28/95 = 0.29$ , with the dependency sign being negative ( $0.29 - 0.41 < 0$ ). Observed versus expected numbers at the intersect, 28 versus 39, and outside the intersect, 67 versus 56, yielded an OR = 0.60 (95% CI 0.31–1.14). The dependency sign for single districts and age groups (not shown) was systematically negative.

Shown in two sections, upper and lower, in table 2 is the  $2 \times 2$  breakdown of the two-source model when applied to eleven observations, four of which correspond to three separate and pooled districts across all ages (upper), and seven of which correspond to horizontally aligned age-specific strata for pooled districts (lower). In contrast, the second last row contains totals for all ages from vertically aligned age strata. The body of the table is divided into a left block with cases and completeness results, and a right block with prevalence figures, which are crude, age-specific, uncorrected or CRM-corrected, and age- and CRM-adjusted.



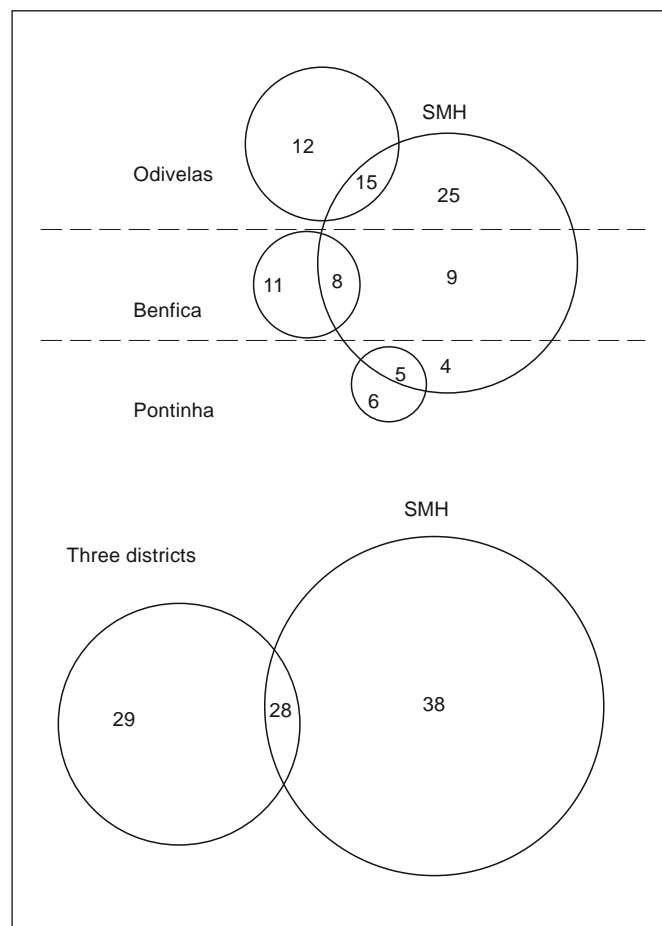
The left block of table 2 shows both observed data and rounded Chapman NUE numbers, which ranged from 19 for Pontinha to 133 for all districts and all ages, and from 3 for the  $\geq 70$  to 63 for the 50–59 age group on an age-specific basis. When NUE estimates for age groups were added, the number (141) exceeded the figure obtained by 6% when the method was applied to crude pooled populations (133). While the CRM-estimated number of patients at ages  $\geq 70$  years was low, i.e. 3, in other age groups it was higher than 7. Completeness for two sources, for single districts and all ages, ranged from 71.8 to 78.9%. Two-source completeness for age-specific groups was  $>78\%$ , except for the 50–59 age group in which it was 47.6%, and also proved to be significantly heterogeneous, with Fisher's exact test  $p = 0.001$ , Pearson's  $\chi^2_5 = 22.268$ .

Crude prevalence proportions, shown in the right block of table 2, ranged from 38.9 per 100,000 in Odivelas to 45.4 per 100,000 in Pontinha. Ascertainment-adjusted prevalence figures per 100,000 inhabitants, with their 95% CIs, were as follows: 53.0 (40.0–66.1), 62.4 (41.6–83.2) and 57.5 (37.5–77.6) for Odivelas, Benfica and Pontinha, respectively, and 58.0 (46.9–69.1) for the total study population.

Prevalence in age groups shown in table 2 (bottom right) displayed a considerably wide variation, ranging, after correction for ascertainment, from 13.8 at ages  $\geq 70$  years to 181.8 at ages 50–59 years. CRM impact was highest for the 50–59 age group, increasing from an observed 86.6 per 100,000 to a CRM-adjusted 181.8 per 100,000, i.e. by 110%. Prevalence at ages  $\geq 60$  years compared to that at ages 50–59 years was low, and CRM impact was limited, increasing from 33.9 to 37.7 per 100,000, i.e. by 11% at ages 60–69 years and nil thereafter. Finally, a complete overview of MS prevalence is shown in table 2 for all districts, for which crude observed prevalence per 100,000 was 41.4, increasing after CRM correction to 61.48, i.e. by 49%, and decreasing slightly after additional age adjustment to 56.20, i.e. by 36%.

## Discussion

It should be emphasized that this study seeks only to serve as an illustration of ascertainment and age adjustment of MS prevalence using realistic data. The results show that adjustments for both age and completeness considerably modify crude figures, and that the impact of CRM adjustment is age specific, with the differential being highest for highest prevalence and lowest at ages



**Fig. 3.** Distribution of MS patients by original and main analytical sources.

$>70$  years. In addition, it suggests that CRM adjustment should be approached with caution, since source independence may be limited.

The need for age and age-and-sex adjustment when conducting MS incidence or prevalence studies has been stressed by Zivadinov et al. [17]. In our case, adjustment for age using the European standard population had a small impact, a result that was to be expected given the coincidence of the age structure of the European standard and Portuguese study populations. Since the impact of age and CRM adjustment is high and was not attempted previously [11–16], we propose that, if used, CRM should be systematically applied to age- and, likely, sex-specific measures, and that ascertainment-corrected MS prevalence comparisons should be subsequently adjusted for age, or compared by age-stratified analysis or using models controlling for age.

**Table 2.** Age distribution of MS patients: observed cases (OC) and estimated cases (EC) as well as percentage of completeness

Population denominators		Number of patients									Prevalence proportions per 100,000	
residence and age	number of persons	OC			EC	OC+EC		completeness (%)			observed	ascertainment-corrected with 95% CI
		at SMH and PCCs (a) <sup>1</sup>	unique to SMH (b) <sup>1</sup>	unique to PCCs (c) <sup>1</sup>	(x) <sup>1</sup>	total (N) <sup>1</sup>	Chapman NUE	SMH	PCCs	SMH and PCCs	crude point	crude, age-specific or age-adjusted
<i>All ages by district</i>												
Odivelas	133,846	15	25	12	19	71	70.75	56.3	38.0	73.2	38.9	53.0 (40.0–66.1)
Benfica	62,465	8	9	11	11	39	39.00	43.6	48.7	71.8	44.8	62.4 (41.6–83.2)
Pontinha	33,031	5	4	6	4	19	19.00	47.4	57.9	78.9	45.4	57.5 (37.5–77.6)
All districts	229,342	28	38	29	38	133	133.00	49.6	42.9	71.4	41.4	58.0 (46.9–69.1)
<i>All districts by age group</i>												
0–19	45,045	0	0	0	0	–	–	–	–	–	0	0.0
20–29	38,256	2	4	1	1	8	8.33	75.0	37.5	87.5	18.3	20.9 (11.9–29.9)
30–39	31,291	8	9	4	4	25	25.00	68.0	48.0	84.0	67.1	79.9 (59.7–100.1)
40–49	31,772	8	11	6	7	32	32.33	59.4	43.8	78.1	78.7	100.7 (70.2–131.2)
50–59	34,650	4	11	15	33	63	63.00	23.8	30.2	47.6	86.6	181.8 (75.7–287.9)
60–69	26,556	5	3	1	1	10	9.50	80.0	60.0	90.0	33.9	37.7 (31.3–44.0)
≥70	21,772	1	0	2	0	3	3.00	33.3	100	100	13.8	13.8 (13.8–13.8) <sup>2</sup>
All districts and all ages	229,342	28	38	29	46	141		46.8	40.4	67.4		61.48 <sup>4</sup>
All districts and all ages	229,342											56.20 (46.88–65.52) <sup>4</sup>

Prevalence figures are age-specific, crude, ascertainment-corrected and age-adjusted to the European standard population.

<sup>1</sup> Notation from figure 2. <sup>2</sup> 95% CI limits equal point estimate because Var(N) = 0 due to b = 0. <sup>3</sup> Crude ascertainment-corrected prevalence obtained from added age-specific N estimates,  $\Sigma N = 141$  using the study population. <sup>4</sup> CRM- and age-adjusted.

The impact of CRM adjustment was poor at ages 20–29 years, modest at ages 30–49 years, and nil at ages >59 years. Different reasons would appear to account for this divergence. At ages with a high incidence, MS is known to both the SMH referral hospital and GPs. At ages >69 years, neither the SMH nor the GPs capture substantial numbers of MS-prevalent patients; however, if MS incidence has been stable in recent decades and excess mortality has been small (a relative risk ratio of 1.5), then such patients must be assumed to exist [28]. As suggested by surveys in Argentina where the reported prevalence was low, CRM does not substantially help correct for under-ascertainment in situations where ascertainment is poor at both PCCs and neurology department levels. This may call for case-finding efforts in Portuguese and other populations to be intensified and directed towards other sources of MS patients, particularly in the case of older age groups, e.g. retirement files. The fact that the largest 10-year increase in MS incidence in Newcastle, Australia, for 1986–1996 versus 1971–1981 was seen at ages >49 years may point to complex factors underlying the low accrual of patients at ages >69 years in our study [29].

When applying CRM to MS prevalence, evaluation of the presence of source dependency is essential. Contrary to what Hook and Regal [18] contended, namely that most datasets used by epidemiologists tend to have a net positive dependence, our results suggest the presence of negative source dependency, something that would tend to produce prevalence overestimates. A bias of this nature means that both the validity and interest of the application are diminished [9], since approximately 50% of the correction would be deemed inaccurate. Negative dependency, namely a situation in which the proportion of cases known to the SMH and PCCs is too low, could be viewed as applying here, in that the 28 cases captured by the SMH-PCC intersect are too low compared to the expected proportion of 41%, i.e. 39 cases. It may be difficult to establish whether patients with MS attending the PCCs tend to be diagnosed at the SMH due to the fact that its geographic proximity is comparatively greater than that of other hospitals, or whether losses in case-finding with respect to such patients correspond mainly to patients diagnosed at other hospitals. We believe the second alternative to be the more reasonable, particularly since the study was generated at the initiative of the SMH where

the tradition of MS registration is presumably better established. Other reasons may be higher MS prevalence or detection in the SMH's main catchment areas, or losses linked to collaboration by specialists from hospitals other than the SMH. Interestingly, use of CRMs may reveal underlying problems in case-finding when an MS survey is under way. The 6% difference between CRM-corrected crude and age-adjusted values might be attributable to non-compliance with sample size requirements at ages  $\geq 70$  years, the effects of rounding the Chapman NUE and, above all, variation in dependency across age strata (results not shown).

Aside from age-related simultaneous CRM adjustments, there are other types of adjustment which should perhaps be considered. One of these is adjustment for diagnostic delay, which has occasionally been performed in MS [30]. Finally, adjustment for diagnostic criteria could be proposed. Comparisons of CRM-adjusted figures obtained using different diagnostic criteria may require consideration of sensitivity and predictive value, and are likely to be affected by diagnostic delay. To date, incidence studies have mainly used selected traditional clinical categories, e.g. Poser's criteria [31], which differ considerably from magnetic resonance imaging-supported criteria, such as those of McDonald in 2001, that are capable of capturing even 'monosymptomatic' disease, a category absent from our study exercise into prevalent MS [20]. The higher proportion of such groups in newly diagnosed MS may require alarm thresholds adjusted for CRM and other variables, such as diagnostic delay and different, recently reassessed MS diagnostic criteria [32].

To sum up, CRM may constitute a potentially useful tool for correcting for MS undercounts in epidemiologic studies or surveillance, subject to assessment of data source dependency, and for use in age-specific or custom-tailored applications. These results will be used to improve epidemiologic research into MS and to interpret results of specific, ongoing MS surveys being conducted in Portugal and Southern Europe. There may be shortcomings related to assessing the effect of CRM application to data of different types.

## Acknowledgements

The authors would like not only to thank local GP coordinators, Lucilia Martinho in Benfica, Graciete Pinto in Pontinha, and Leila Marques and Graça Vale in Odivelas, and all the GPs at the three centers who contributed to the study, but also to acknowledge the support received from Marta Valente, Biogen Idec, Lisbon. Thanks also go to Javier Damian for comments and to Michael Benedict for his help with the review and revision of the English language version of the manuscript.

This study was partially supported by the Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas – CIBERNED), and by a grant from Biogen Idec, Portugal, to the CIEN Foundation. Enrique Alcalde-Cabero's work was partly funded by the above-mentioned grant.

## Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## References

- Ahlgren C, Oden A, Toren K, Andersen O: Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand* 2009;119:313–320.
- Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F: Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population-based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;343:d5956.
- Benito-Leon J: Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology* 2011;36:148–149.
- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H: Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004;63:838–842.
- Celius EG, Vandvik B: Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur J Neurol* 2001;8:463–469.
- Koch-Henriksen N: The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler* 1999;5:293–296.
- Midgard R, Riise T, Svanes C, Kvale G, Nyland H: Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age-period-cohort analysis. *Brain* 1996;119:203–211.
- Svenningsson A, Runmarker B, Lycke J, Andersen O: Incidence of MS during two fifteen-year periods in the Gothenburg region of Sweden. *Acta Neurol Scand* 1990;82:161–168.
- Hook EB, Regal RR: Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995;17:243–264.
- McCarty DJ, Tull ES, Moy CS, Kwok CK, LaPorte RE: Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods. *Int J Epidemiol* 1993;22:559–565.
- Cristiano E, Patrucco L, Rojas JJ, Caceres F, Carra A, Correale J, et al: Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina, using the capture-recapture method. *Eur J Neurol* 2009;16:183–187.
- Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, Leon A, Lopez-Madrone J, Alonso A, et al: Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain, estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012;18:372–376.
- Forbes RB, Swingler RJ: Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology. *Am J Epidemiol* 1999;149:1016–1024.

- 14 Sagnes-Raffy C, Gourraud PA, Hannon V, Bourrel R, Laffontan MA, Gaulene MC, et al: Multiple sclerosis in Haute-Garonne: an important underestimation of case numbers (in French). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58:23–31.
- 15 Sanchez JL, Aguirre C, Rcos-Burgos OM, Jimenez I, Jimenez M, Leon F, et al: Prevalence of multiple sclerosis in Colombia (in Spanish). *Rev Neurol* 2000;31:1101–1103.
- 16 Turabelidze G, Schootman M, Zhu BP, Malone JL, Horowitz S, Weidinger J, et al: Multiple sclerosis prevalence and possible lead exposure. *J Neurol Sci* 2008;269:158–162.
- 17 Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al: The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 2003;22:65–74.
- 18 Hook EB, Regal RR: Accuracy of alternative approaches to capture-recapture estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources. *Am J Epidemiol* 2000;152:771–779.
- 19 De Sa J, Paulos A, Mendes H, Becho J, Marques J, Roxo J: The prevalence of multiple sclerosis in the District of Santarem, Portugal. *J Neurol* 2006;253:914–918.
- 20 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127.
- 21 Hook EB, Regal RR: Validity of methods for model selection, weighting for model uncertainty, and small sample adjustment in capture-recapture estimation. *Am J Epidemiol* 1997;145:1138–1144.
- 22 Sekar CC, Deming WE: On a method of estimating birth and death rates and the extent of registration. *J Am Stat Assoc* 1948;44:101–115.
- 23 Chapman DG: Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. *Univ Calif Public Stat* 1951;1:131–160.
- 24 Seber GAF: The effects of trap response on tag recapture estimates. *Biometrics* 1970;26:13–22.
- 25 Hook EB, Regal RR: The value of capture-recapture methods even for apparent exhaustive surveys. The need for adjustment for source of ascertainment intersection in attempted complete prevalence studies. *Am J Epidemiol* 1992;135:1060–1067.
- 26 Ferrer Evangelista D, Ballester Diez F, Perez-Hoyos S, Igual Adell R, Fluixa Carrascosa C, Fullana Monllor J: Incidence of pulmonary tuberculosis: application of the capture-recapture method (in Spanish). *Gac Sanit* 1997; 11:115–121.
- 27 Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC: The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application (in French). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50:219–232.
- 28 Kingwell E, van der KM, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al: Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:61–66.
- 29 Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG: Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci* 2003;213:1–6.
- 30 Esbjerg S, Keiding N, Koch-Henriksen N: Reporting delay and corrected incidence of multiple sclerosis. *Stat Med* 1999;18:1691–1706.
- 31 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–231.
- 32 Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH: The diagnostic criteria for multiple sclerosis: from Charcot to McDonald. *Multiple Sclerosis Relat Disord* 2012;1:9–14.

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Incidence of multiple sclerosis in Northern Lisbon, Portugal: 1998–2007

Joao de Sá<sup>1</sup>, Enrique Alcalde-Cabero<sup>2,3</sup>, Javier Almazán-Isla<sup>2,3</sup>, Fernando García-López<sup>2,3</sup>  
and Jesús de Pedro-Cuesta<sup>2,3,4\*</sup>

### Abstract

**Background:** There are few, recent, well assessed, multiple sclerosis (MS) incidence surveys on European populations. This study sought to measure MS incidence in a Northern Lisbon population and assess it using capture-recapture methods (CRMs).

**Methods:** Among the population residing in the Northern Lisbon Health Area, registered MS diagnoses were obtained from general practitioners in three primary-care districts covering a population of 196,300, and a neurology unit at the main referral hospital. Cases with onset during the periods 1978–1997 and 2008–2012 were excluded due to perceived poor access to image-supported neurological diagnosis and administrative changes in patient referral respectively. Age- and sex-specific incidences for the period 1998–2007 were calculated using McDonald diagnostic criteria, and CRMs were used to correct age-specific incidence rates. The corrected figures were also adjusted for age using the European Standard Population as reference.

**Results:** When applied to 62 MS patients with onset in the period 1998–2007, the rates per 100,000 population were as follows for both sexes: crude, 3.16; age-adjusted, 3.09 (95% CI 2.32 to 3.87); CRM-adjusted, 4.53 (95% CI 3.13 to 5.94); and age- and CRM-adjusted, 4.48 (3.54–5.41). In general, the rates were 3-fold higher among women than among men. Negative source dependency and CRM impact were highest at ages 35–44 years, where a 60% rise led to a peak incidence.

**Conclusions:** MS incidence in Northern Lisbon, Portugal, is moderately lower than that yielded by surveys on European populations. CRMs, which in this instance suggest undercounts, are a potentially useful tool for case-finding assessment but their application may introduce bias.

**Keywords:** Capture-recapture, Epidemiology, Methods, Multiple sclerosis, Public health

### Background

The incidence of multiple sclerosis (MS) in Portuguese populations is not known. Prior reports on the occurrence of MS in these populations have been limited to prevalence studies [1]. A recent review of MS incidence surveys conducted in the European Economic Area in the period 1985–2009 revealed that, after 1985, MS incidence ranged from just over 1 to almost 7 per 100,000 population, was higher in females, tripled with latitude,

and doubled with midpoint year of study period [2]. Some observations [3,4] suggest that MS incidence in southern Europe, i.e., in Catania 2000–2004 and San Marino 1990–2005, may have reached or even exceeded the magnitude seen for northern European populations. Changes in diagnostic criteria –which are broader now than in the past–, the growing role of neurologists in the management of the disease, the use of more specific laboratory and imaging techniques, and the application of new therapeutic tools, unknown until only just a few years ago, may have all contributed to a keener awareness of the disease among health-care workers and patients alike.

The capture-recapture method (CRM) is a classic procedure intended to estimate prevalence or incidence, by

\* Correspondence: jpedro@isciii.es

<sup>2</sup>National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Av Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain

<sup>3</sup>Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas - CIBERNED), Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article

adjusting for the extent of incomplete ascertainment where cases are collected from different sources [5,6]. The results of applying CRMs to MS prevalence have been reported by seven studies, in every case based on crude prevalence counts [7-13], and show that increases in prevalence estimates vis-à-vis uncorrected figures are high, rising to 38% in a recent Spanish study [12]. Although capture-recapture methods have hardly been applied to MS incidence, two studies [13,14] have shown CRMs effects to be stronger, leading to 47.3% and 80% increments in crude incidences respectively.

Hook and Regal have stressed the importance of validating CRMs using "real" data instead of simulated information [15], and recently Jones et al. reported problems in applying CRM to surveys where there had been underlying referral of patients between sources [16]. We explored the feasibility of applying CRM, using age-specific incident MS samples and selecting methodological options deemed to be appropriate for the disease where populations differ in age-structure [17,18]. In sum, CRMs are increasingly used in MS surveys and their impact on measurements is high. However, MS researchers might not have been fully aware of major CRM flaws. Accordingly, this study sought to assess MS incidence in a Portuguese population and apply CRMs to the incidence sample.

## Methods

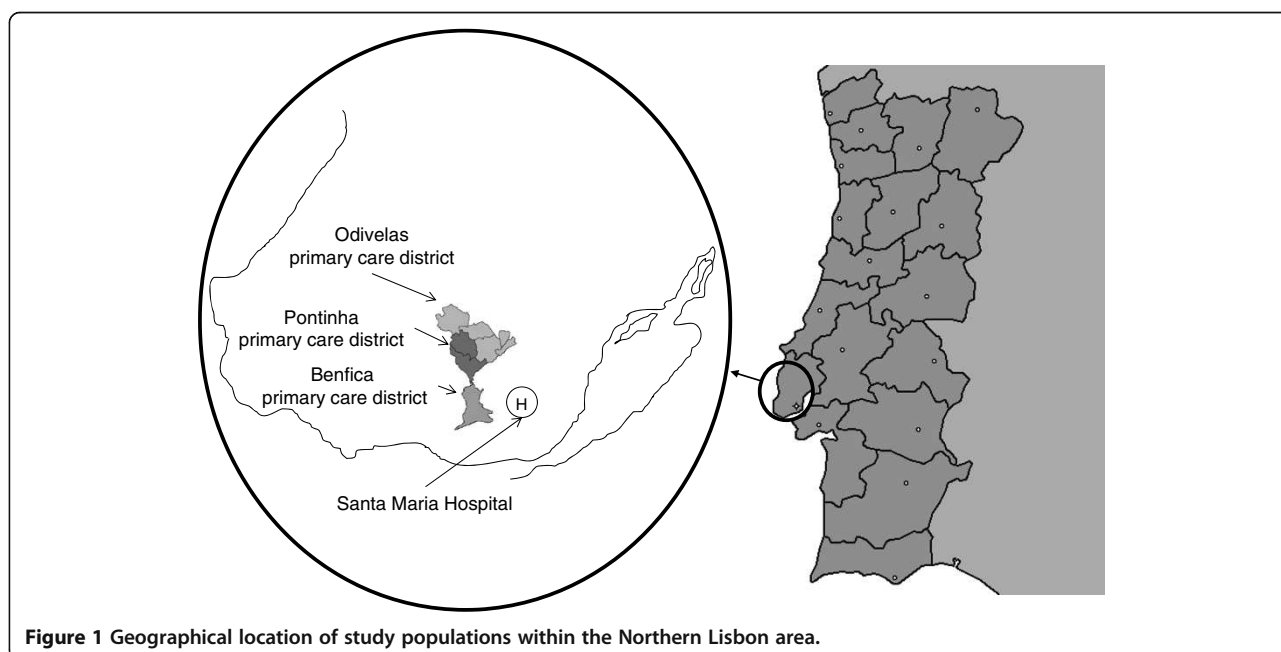
### Study populations and medical services

We studied MS incidence during a specific period among the resident catchment population of three, geographically adjacent, primary-care districts in Lisbon's Northern

Health Area, i.e., Benfica, Pontinha and Odivelas, which account for an overall, socially mixed population of 196,300, made up of a working-class stratum in Pontinha and middle- and upper-class strata in part of Odivelas and Benfica. These subpopulations are traditionally served by the Santa Maria Hospital (SMH), which also provides neurological care to a population of more than double the size. The geographical situation of the catchment areas of the above three primary-care districts in the early years of this century and the location of the SMH are depicted in Figure 1. In terms of quality, this population's access to neurology specialists matches that described for other urban Portuguese populations.

Neurological care in Portugal, with one neurologist per approximately 30,000 inhabitants, is provided by the country's public National Health Service (NHS), special social health insurance schemes for certain professions (health subsystems), and voluntary private health insurance (see de Sá et al. [18] for details). In Portugal, primary care is provided at NHS primary-care centres (PCCs), with each centre generally serving the catchment population residing in the geographical area in which it is located. As the cost of MS treatment is wholly subsidised by the NHS, MS patients are required to be registered at the health centres in their respective residential areas. Insofar as the study populations were concerned, Lisbon's SMH, where this study's principal researcher (JS) practices, has been the main referral centre for their designated regional health area for decades.

The ongoing economic crisis, which has been in evidence since the mid-2000s, has had an impact on the Portuguese health care administration, potentially



**Figure 1** Geographical location of study populations within the Northern Lisbon area.

modifying referral to neurologists based at public hospitals, MS diagnosis, and the availability of data for applying McDonald diagnostic criteria, which encompass cranial magnetic resonance imaging (MRI). Firstly, the delay in performing a cranial MRI at the SMH, which was approximately one year in the mid-2000s, has inevitably increased since 2008 as a result of general restrictions on performing MRI studies at public health facilities and this, in turn, has resulted in an important delay in MS diagnosis for patients with recent onset. Secondly, in April 2007 a large private hospital was opened in the Northern Lisbon geographical area. It was created to serve patients with private insurance and private health systems. Thirdly, general practitioner (GP) units were also targeted for change: Family Health Units (*Unidades de Saúde Familiares*) were private administrative units created towards the end of 2008 and co-existed alongside the traditional primary care units in the field, such as those in Odivelas, Benfica and Pontinha. This implicated a redistribution of local GPs and, though it did not modify the study population, communication between the publicly-run hospital units, such as the SMH, and these new units may have differed from that which had existed with the traditional PCCs. Fourthly, in 2011 a mixed public/private unit staffed by seven neurologists was set up in Loures, and has since become the reference unit for patients from the Odivelas and Pontinha PCCs. Traditionally, national regulations in Portugal confer a limited capacity on neurologists and other clinicians to provide immunomodulatory treatments to MS patients, in cases where MS patients are not referred to a publicly-run hospital.

#### **Diagnostic criteria, case-finding and outcome of epidemiological classification**

The project was approved by the SMH Research Ethics Committee in 2007. All persons gave their informed consent to JS prior to their inclusion in the incidence study.

#### **Diagnostic criteria**

Only patients ever fulfilling McDonald 2001 MS diagnostic criteria [19] were included in the case series resulting from case-finding and are referred to as "MS patients". Patients suspected of suffering from MS but still undergoing clinical evaluation or having symptoms difficult to interpret, were not included in the database. Patients fulfilling McDonald criteria for clinically isolated syndrome at their most recent neurological visit were excluded.

#### **Case finding**

A case search was independently conducted at two sources, namely, PCCs and the SMH.

#### **Primary-care-based case search**

In 2009, all PCCs in Lisbon's Northern Health Area were invited to participate in this survey. After the directors of the Benfica, Pontinha and Odivelas PCCs presented the project to their staff, all three volunteered to participate. During several meetings with a neurologist field researcher at the three PCCs, GPs received instructions and criteria for identifying patients suffering from MS, i.e., patients were required to present with diagnosis of MS established by a department of neurology or a local neurologist. The GPs agreed to participate and complete a spreadsheet with patient data. At each centre, the Director appointed a local researcher to implement data-collection. All the GPs –57 in Odivelas, 13 in Pontinha and 36 in Benfica– collaborated. Field data-collection at the three centres was undertaken in the period September 2009 to December 2010 and updated in December 2012 to cover cases with potential diagnostic delay. When GP data were furnished to the research team for the purpose of applying diagnostic criteria, JS contacted patients' neurologists who were active at the facilities where the MS diagnoses known to the GPs had been made: these comprised private neurologists reporting to the three PCCs (ten cases) and neurologists serving at publicly-run neurological departments at Lisbon hospitals (i.e., the Capuchos and Egas Moniz Hospitals, eight and five patients respectively). After examining 25 case records, JS excluded five patients for different reasons: three for not fulfilling diagnostic criteria due to dissemination-in-time requirements; and two others for having conditions other than MS (one with MRI lesions not typical for MS, and the other with isolated myelitis with normal cranial MRI).

#### **Search based at the Santa Maria Hospital**

During the study period, the database of patients diagnosed with MS at the SMH unit directed by JS was explored in order to identify residents in the above three primary-care districts. In addition, a few patients with MS but not shown on the GP lists were identified by JS after a request for information had been sent to neurologists in private practice. Patients were labelled as being known or unknown to the GPs, firstly by reason of the fact that their names were absent from the respective GP's list, and secondly on confirmation at the above-mentioned meetings of the fact that there was no record of MS diagnosis in the patient's clinical history at the PCC. JS examined the neurology records of patients attending the SMH and applied diagnostic criteria at the end of 2010 and again at the end of 2012.

#### **Choice of incidence study period and ascertainment of residence at clinical onset**

Once the PCC and SMH case-finding had been deemed to be complete, the diagnostic criteria applied and the

patients' residence initially identified, the annual number of MS onsets was then tabulated for 112 MS patients and plotted for 106 with known year of and age at clinical onset

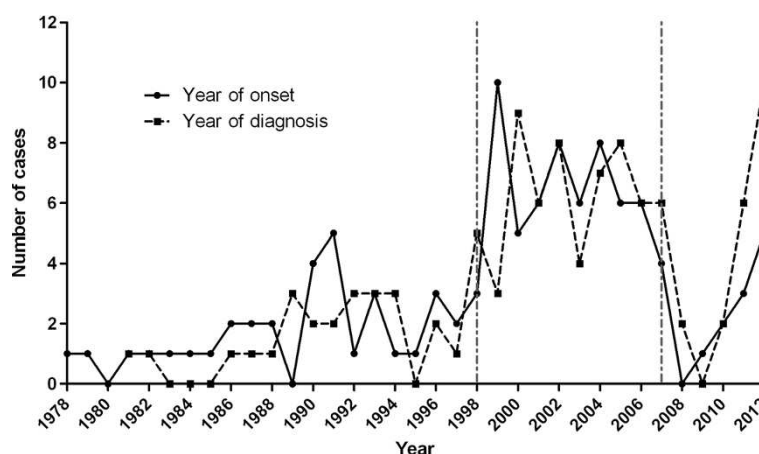
(see Table 1 and Figure 2). Completion of case-finding by contact with clinicians or managers at the above private facilities which had come into existence since 2008 was

**Table 1 Case-finding and distribution of cases fulfilling McDonald diagnostic criteria by age group, sex and year of clinical onset**

Calendar year	Age groups																Total	
	0-14		15-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65+		Unknown			
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
1978								1										1
1979			1															1
1980																		
1981						1												1
1982						1												1
1983								1										1
1984					1												1	
1985								1										1
1986					1	1											1	1
1987							1	1									1	1
1988			1			1											1	1
1989																		
1990		1				2		1										4
1991			2			2				1							2	3
1992						1												1
1993			1		2												3	
1994										1								1
1995								1										1
1996							2	1									2	1
1997							1	1									1	1
1998						1	1	1									1	2
1999			2		1			5		2							3	7
2000			1	1				2						1			1	4
2001				3			1	2									1	5
2002					1	2	1	3				1					2	6
2003			1	1		2	1			1							2	4
2004			1	1	1	1		1		3							2	6
2005				1	1			3				1					1	5
2006				1		2		3										6
2007						3		1										4
2008																		
2009						1												1
2010				1		1												2
2011				1				2										3
2012						2		3										5
Unknown															2	4	2	4
Total		1	10	10	8	24	8	34		8		2		1	2	4	28	84

M indicates men; W indicates women.





**Figure 2 Outcome of case-finding by year of onset and diagnosis.** Annual number of multiple sclerosis onsets or multiple sclerosis diagnoses for 106 cases fulfilling diagnostic criteria among the pooled population from 1978 to 2012. The study period, 1998–2007, is marked between vertical dash-dotted lines.

considered to be unfeasible. A thorough discussion of the case-finding outcome determined the selection of the survey incidence period as the ten-year interval from 1998 to 2007. The reason was that potential patients with onsets in this period were regarded as having the highest probability of undergoing an MRI study (which became standard practice from 1998 onwards, coinciding with the opening of a specific MS unit at the HSM) and being identified by the case-finding strategy. All MS patients with clinical onset across the period 1998–2007 and listed in Table 1 presented with their first MS symptoms while residing in the catchment area of one of the three PCC districts, as verified from GPs' administrative documents, SMH records or both. An outline of the participant flow from case-finding to becoming MS incidence patients included in the study is shown in Figure 3.

#### Denominators of incidence counts

For the purpose of generating age-specific populations close to the mid-point of the incidence period, we obtained age-specific 2001 census populations for administrative units that overlapped the residential areas of primary-care users (i.e., those of the Benfica and Pontinha parishes and the Odivelas municipal area) and yielded a reasonable fit with primary-care districts of the same name (here denoted as the "Northern Lisbon Districts population"). Male and female catchment populations for each of the above-mentioned PCCs in the mid-2000s were obtained from the health authorities, and estimates of age and sex distributions were drawn up using the above-mentioned 2001 census data. The distributions of each of the three health-district populations by age and sex are shown in Table 2.

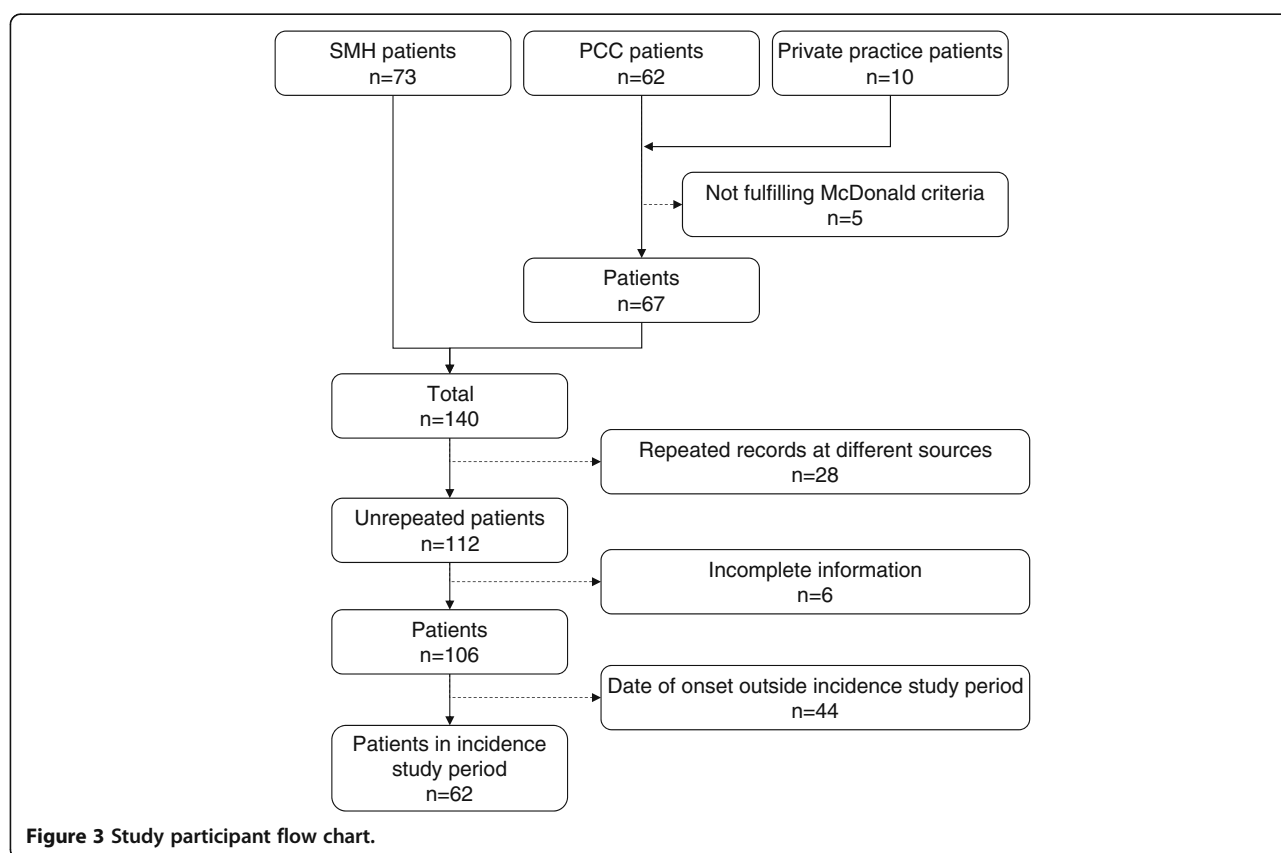
#### Capture-recapture methodology

##### Data-source design

In accordance with early procedural suggestions [6,20], patient identification was followed by distinguishing three "original" sources, namely, the SMH, three GP lists at PCCs, and some private practitioners; and two "analytical" sources, the SMH and PCCs, used for CRM calculations, after private practitioners and GPs at PCCs had been pooled into one source. Independence of data sources was verified by testing the statistical significance of deviations between the expected and observed distribution of cases at the SMH and PCC intersect on a 2×2 table, obtained from product probabilities of the main analytical subsets and shown in Figure 4.

##### Calculations for CRM

We proceeded as summarised in Figure 5, assuming source independence on the basis of reported methods [6,21–24]. CRM-corrected incidence estimates and their 95% confidence intervals (CIs) were obtained for pooled populations at all ages and by age-specific strata. To recapitulate, the CRM-corrected incidence numerator was generated with the Sekar and Deming method [21], as modified by Chapman [22] and Seber [23], using the procedure described in Hook and Regal [15] and termed the Chapman nearly unbiased estimator (NUE), which is shown in Figure 5 with an example for all districts across all ages. The estimated value for the unobserved cell was obtained, as indicated in Figure 5, from the rounded Chapman NUE figure minus the three observed cell numbers. The 95% confidence interval (CI) of CRM-corrected incidence was obtained from 95% limits for the CRM-corrected value, by using the procedure for the Chapman NUE variance calculation [22,23] as



suggested by Ferrer Evangelista et al. and Gallay et al. [25,26] (Figure 5). Finally, CRM-corrected and -uncorrected incidence figures and 95% CIs were age-adjusted by the direct method, in order to compare them to virtual rates from a standard population. We used European Standard Population weights provided by Zivadinov *et al.* [17] for MS incidence strata [17], and the Epidat 3.1 software procedure (Galician Regional Authority, Santiago de

Compostela, Spain/Pan American Health Organisation, Washington, D.C, 2005) for direct adjustment.

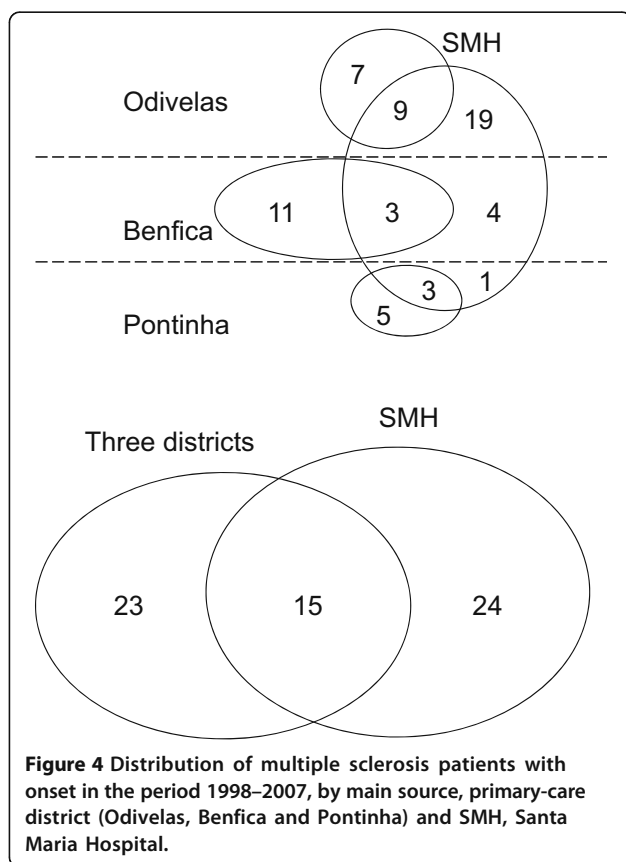
### Completeness

Heterogeneity of completeness (captured proportion of estimated cases, i.e., ratio of cases detected by a given source to total estimated cases) was tested using the  $\chi^2$  test for 2×2 or 2×n contingency tables.

**Table 2 Average population and time at risk during incidence period (1998–2007), as well as age-specific and overall crude and adjusted incidence rates**

Age group	Person-years			Cases			Incidence rates		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total	Men	Women	Total
0-14	134,440	128,500	262,940	0	0	0	0.00	0.00	0.00
15-24	143,300	138,040	281,340	5	8	13	3.49	5.80	4.62
25-34	154,460	149,600	304,060	4	11	15	2.59	7.35	4.93
35-44	124,980	133,820	258,800	4	21	25	3.20	15.69	9.66
45-54	136,010	158,730	294,740	0	6	6	0.00	3.78	2.04
55-64	127,850	140,930	268,780	0	2	2	0.00	1.42	0.74
65+	119,570	172,890	292,460	0	1	1	0.00	0.58	0.34
All ages	940,610	1,022,510	1,963,120	13	49	62	1.38	4.79	3.16
Adjusted rates							1.30 (0.59-2.01) <sup>a</sup>	4.79 (3.44-6.13) <sup>a</sup>	3.09 (2.32-3.87) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Age-adjusted and <sup>b</sup>age- and sex-adjusted (European population) with their corresponding 95% confidence intervals.



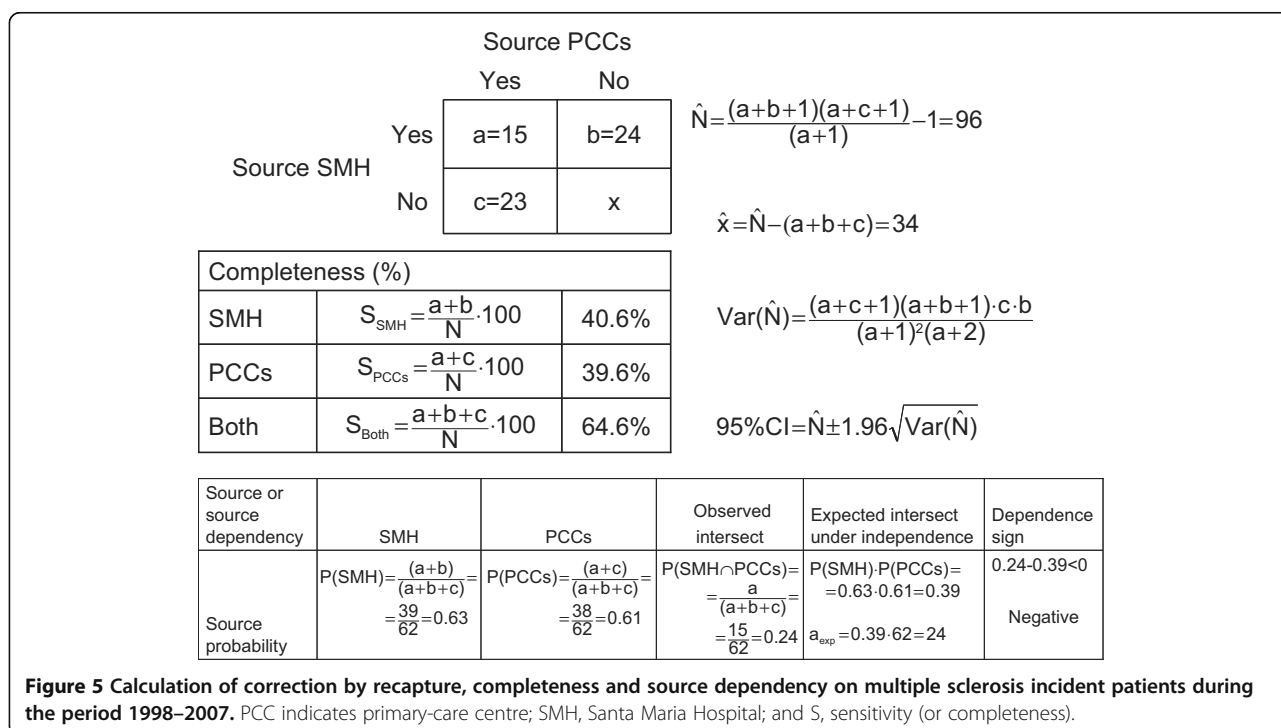
### MS incidence comparisons with other surveys

For the purposes of interpreting results, the age-specific MS incidence in Northern Lisbon, both CRM-corrected and -uncorrected, was compared to age-specific MS incidence as reported by three, recent, selected surveys that were undertaken in Catania (Italy) [4], Lorraine (France) [27] and Västerbotten (Sweden) [28] using the less sensitive Poser clinical or clinical and laboratory supported criteria for probable MS [2].

### Results

As briefly mentioned under Methods, after detailed examination of neurology records kept by the SMH and a few specialists (mostly neurologists) contacted by GPs and JS, 62 patients were found to fulfil McDonald 2001 criteria for MS, with clinical onset during the period 1998–2007 and residence in Northern Lisbon's three PCC districts.

The 62 MS patients classified by source, original or analytical, are depicted in Figure 4. Balance by origin was in evidence, with 24 cases seen exclusively at the SMH, 23 seen exclusively at PCCs and 15 seen at both sources. During the period 1998–2007, overall crude incidence (Table 3) was 3.16 and age- and sex-adjusted incidence was 3.09 per 100,000 person-years (95% CI 2.32 to 3.87). Crude and age-adjusted MS incidence per 100,000 person-years was 1.38 and 1.30 (95% CI 0.59–2.01) among men, and 4.79 and 4.79 (95% CI 3.44 to 6.13)



**Table 3 Age distribution of incident MS patients for 1998–2007: observed cases (OC) and estimated cases (EC) as well as percentage of completeness**

Age group	Person-years	No. of patients					Completeness%					Incidence rates per 100,000		
		OC					Completeness%					Crude	Ascertainment corrected	Age-adjusted point with 95% CI
		SMH	GP	Both	EC	Total	SMH	GP	Both	Chapman correction		Point	with 95% CI	
0-14	262,940	0	0	0	-	-	-	-	-	0.000		0.00	-	-
15-24	281,340	6	3	4	3	16	62.5	43.8	81.3	16.600		4.62	5.69 (3.42-7.95)	-
25-34	304,060	4	6	5	4	19	47.4	57.9	78.9	19.000		4.93	6.25 (4.07-8.43)	-
35-44	258,800	13	7	5	15	40	45.0	30.0	62.5	40.167		9.66	15.46 (8.30-22.61)	-
45-54	294,740	1	5	0	5	11	9.1	45.5	54.5	11.000		2.04	3.73 (0.09-7.37)	-
55-64	268,780	0	1	1	0	2	50.0	100.0	100.0	2.000		0.74	0.74 (0.74-0.74)	-
65+	292,460	0	1	0	0	1	0.0	100.0	100.0	1.000		0.34	0.34 (0.34-0.34)	-
All ages	1,963,120	24	23	15	27	89	43.8	42.7	69.7	89.767		3.16 <sup>a</sup>	4.53 (3.13-5.94) <sup>b</sup>	4.48 (3.54-5.41) <sup>d</sup>
All districts	1,963,120	24	23	15	34	96	40.6	39.6	64.6	96.500		3.16 <sup>a</sup>	4.89 (3.49-6.29) <sup>c</sup>	-

MS: multiple sclerosis; OC: observed cases; EC: estimated cases; SMH: Santa Maria Hospital; GP: general practitioners; CI: confidence interval.

<sup>a</sup>Crude estimates; <sup>b</sup>ascertainment-corrected incidence obtained from added age-specific N = 89 estimates; <sup>c</sup>ascertainment-corrected incidence obtained from crude N = 96 estimates; <sup>d</sup>population age-adjusted and capture-recapture corrected rates.

among women respectively. When calculated for 38 PCC patients, crude MS incidence per 100,000 person-years was 1.94, and when calculated for 39 SMH patients it was similar, namely, 1.99 (data not shown in table), and considerably lower than two-source incidence. Peak values for age-specific figures were seen at ages 35–44 years, with the figure for both sexes being 9.66 per 100,000 person years and that for women being 15.69, based on 21 cases; the figures for men were unstable, though no cases started after the age of 44 years. Based on the figures shown in Figure 5 and Table 3, in which the data are broken down by age and source, the CRM-corrected number of cases (N) was 96. Completeness (Figure 5) for SMH and PCCs across all ages was 40.6% and 39.6% respectively, rising to 64.6% for both sources combined. Source probability for SMH and PCCs across all ages was 0.63 and 0.61 respectively. The expected intersect,  $0.63 \times 0.61 = 0.39$ , was higher than the observed intersect  $15/62 = 0.24$ , with the dependency sign ( $0.24 - 0.39 < 0$ ) thus being negative. Observed vs. expected numbers at the intersect, 15 vs. 24, and outside the intersect, 47 vs. 38, yielded an odds ratio = 0.50 (95% CI 0.21 to 1.17).

Shown in two sections, upper and lower, in Table 3 is the 2×2 breakdown of the two-source model when applied to nine observations, seven of which correspond to horizontally aligned age-specific strata for pooled districts (upper), and two of which correspond to the pooled districts across all ages (bottom). The second last row contains totals for all ages from vertically aligned age-strata. The body of the table is divided into a left block with cases and completeness results, and a right

block with incidence figures, showing crude, age-specific, uncorrected or CRM-corrected, and age- and CRM-adjusted estimates.

The left block of Table 3 shows both the observed data and the rounded Chapman NUE numbers, which was 89.8 for all districts at all ages, and ranged from one for the 65-and-over to 40 for the 35–44 group on an age-specific basis. When NUE estimates for age groups were added, the rounded number, namely, 90, was 7% lower than the figure of 96 obtained when the method was applied to crude pooled populations. While the CRM-estimated number of patients at ages ≥65 years was low, i.e., one, it exceeded 40 in the 35–44 age group. Completeness for two sources and all ages was 64.6%. Two-source completeness for age-specific groups was >78%, except for the 35–44 and 45–54 age groups, but did not prove significantly heterogeneous, with Fisher's exact test  $p = 0.441$ , Pearson  $\chi^2_5 = 5.258$ .

Incidence per 100,000 person-years in age-groups shown in Table 3 (bottom right) displayed a considerably wide variation, ranging, after correction for ascertainment, from 0.34 at age 65 years and over to 15.46 at ages 35–44 years. CRM impact was highest for the 35–44 age group, increasing from an observed 9.66 per 100,000 person-years to a CRM-adjusted 15.46 per 100,000 person-years, i.e., by 60%. Incidence at ages 45–54 years and over compared to that at ages 30–44 years was low, but the CRM impact among the 45–54 age group was non-negligible, i.e., 83%, based on small numbers, and nil at ages 55 years and over, with a limited effect on overall CRM impact in the age-adjusted measurements. Finally, a complete overview of MS incidence is shown in Table 3, for which crude observed

incidence per 100,000 person-years was 3.16, increasing after CRM correction to 4.53 per 100,000 person-years, i.e., by 43%, and after additional age-adjustment to 4.48 per 100,000 person-years, i.e., by 42%.

Figure 6 depicts age-specific MS incidence in Northern Lisbon, both CRM-corrected and -uncorrected, as well as the same reported rates in Catania [4], Lorraine [27] and Västerbotten [28]. With regard to the uncorrected figures, it would appear that considerably lower rates were seen for the 25–34 year age-group, with those for the other age groups being moderately lower. CRM-corrected incidence at ages 35–44 years exceeded that reported by other surveys.

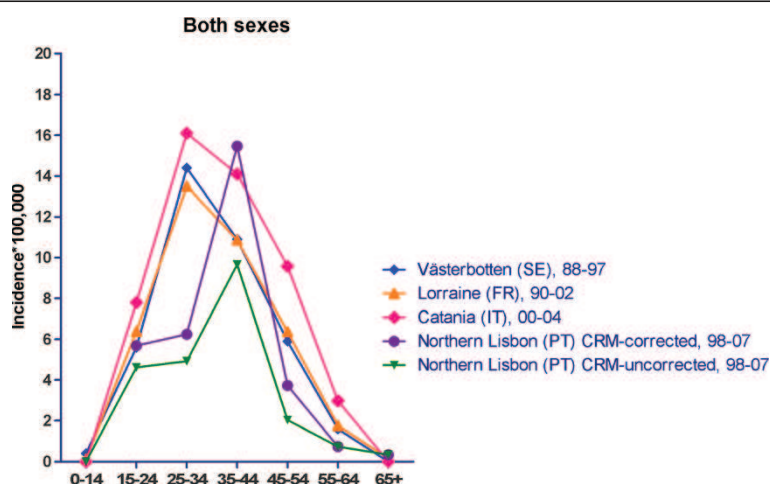
## Discussion

In addition to providing detailed figures of MS incidence in a Northern Lisbon population, which is similar to or moderately lower than that in other European populations, this study shows that age- and CRM-adjustment considerably modify crude figures, that the impact of CRM adjustment can be age-specific, and that adjustment for age has a small impact, given the coincidence of the age structure of the European Standard and Portuguese study populations.

A key question to be answered is the validity of our CRM-corrected measurements and the significance of CRM. Capture-recapture methods have been widely discussed and some authors have suggested a need for caution when using them in epidemiology [16,29–32]. In contrast to expected CRM results, namely, that most data sets used by epidemiologists tend to have a net positive dependence [15], our results suggest that the source dependency present in our study was negative, and highest for the 35–44 age-group, something that would tend to produce CRM-corrected incidence overestimates and

thereby reduce the validity of the application [6]. Negative dependency, namely, a situation in which the proportion of cases known both to the SMH and PCCs is too low, applies here because the number of cases, 15, captured by the SMH and PCC intersect is too low compared to the expected proportion of 39%, i.e., 24 cases. According to our expectations, and contrary to what was anticipated by Jones et al. [16] in the presence of referrals between sources, the positive dependency due to the fact that patients with MS attending PCCs have historically tended to be diagnosed at the SMH as a result of traditional referral policies and geographical proximity, was neutralised or even reversed. We believe that negative dependency in our series might point to unnoticed losses in case-finding of MS patients who, rather than being sourced at the SMH as expected, were instead missing. Negative dependence was highest in the 35–44 age group, which is difficult to explain. All things considered, CRM-corrected results would seem to be overestimated, while uncorrected results, in contrast, might constitute underestimates because of limited case finding. We believe that the most accurate and valid measurement of MS incidence in the Northern Lisbon Districts population is closer to the CRM-uncorrected age-specific measurements, thus reinforcing the notion of similar or moderately lower incidences.

For comparisons between surveys, our uncorrected measurements point to incidences at ages <24 and >35 years which are almost similar to those of the Catania, Lorraine and Västerbotten studies, whereas incidences at 25–34 years are atypically lower than expected. Assuming that MS incidence in Portugal behaves as in other northern or southern European populations, among whom incidence peaks in the 25–34 age-group [2], the notions of a switch from age-at-onset towards age-at-diagnosis in our survey,



**Figure 6** Age-specific multiple sclerosis incidences reported for selected surveys, including those seen in Northern Lisbon before and after capture-recapture correction. CRM indicates capture-recapture method.

possibly attributable to a behavioural pattern in seeking care, would also have to be considered. The Catania, Lorraine and Västerbotten studies used Poser diagnostic criteria, which included laboratory supported criteria (perhaps 20% more sensitive) in the case of Catania and Västerbotten. McDonald criteria established MRI as the standard for capturing disease dissemination [33], enabling a definite MS diagnosis to be established 12 months earlier where a cranial MRI disclosed a new T2 lesion, as shown by Tintoré et al. [34]. It would thus appear that part of the difference between selected surveys could be attributed to diagnostic criteria, and that the difference in incidences with respect to the Lisbon survey was masked by use of more sensitive diagnostic criteria. The expected effect of the midpoint of the incidence period on differences is difficult to assess. When using a model fitted in a prior study [2] with adjustment for age and sex, our CRM uncorrected incidence shows a lower rate ratio (0.55 with a 95% CI 0.40–0.74) than that in Lorraine, together with an absence of significant differences when compared to those in Västerbotten, Catania and our CRM-corrected incidences, yielding a rate ratio of 0.77 (and a 95% CI 0.59–1.01) for the latter. These figures may support a dominant negative bias effect of limited case finding which would prevail over the positive effect of diagnostic criteria. The long duration of the period 2008–2012 affords protection against the effect of diagnostic delay [35], with our overall incidence thus being only moderately lower than in other French, Italian or Nordic populations.

New health policies introduced in Portugal as from 2008 led to changes in referral from the study areas to publicly-run hospitals. This prevented accurate ascertainment of any incident cases occurring after that date, and so our study had to be limited to the period from 1998 to 2007. Potential incomplete ascertainment of incident cases during the period 1998–2007 might thus have occurred. One cannot rule out the possibility that a few patients might have moved away from the designated study districts after MS onset and, as a result, would not appear on the collaborating GPs' lists. Similarly, patients with mild MS symptoms may not have sought after-care or been referred to neurologists. Furthermore, some patients residing in the study region could have been attended by doctors from other regions, thereby leading to an underestimated incidence rate. However, as the cost of MS treatment is wholly subsidised by the country's National Health Service, patients are required to be registered at the health centres in their respective residential areas. This raises the possibility that untreated new MS patients might not be covered by the study. All the above-mentioned factors point to an underestimation of the incidence rate. On the other hand, a few incident cases recorded in the 1998–2007

period might have actually experienced disease onset beforehand, if vague or poorly-defined first MS symptoms had been overlooked at a time when access to MRI was limited. The strengths of our study reside in its use of the more sensitive McDonald MS diagnostic criteria validated by a neurologist specialised in MS, the use of CRC methods to assess the meaning and significance of incidence rates calculated by standard methods, and the priority given to avoiding the effects of changing health care policies by limiting the study period to 1998–2007.

## Conclusions

MS incidence in the Northern Lisbon population is similar to or moderately lower than that in other European populations. CRM, subject to assessment of data-source dependency and applied to patient or population samples, may constitute a potentially useful tool for assessment of the accuracy of case-finding.

## Abbreviations

CI: Confidence interval; CRM: Capture-recapture method; GP: General practitioner; MRI: Magnetic resonance imaging; MS: Multiple sclerosis; NHS: National Health Service; NUE: Nearly unbiased estimator; OC: Observed cases; PCC: Primary-care centre; SMH: Santa Maria Hospital.

## Competing interests

The authors declare that there were no conflicts of interest. The work by Enrique Alcalde-Cabero was partly funded by the above-mentioned grant.

## Authors' contributions

JdS conceived the study, collected most data and co-ordinated the team involved in providing data; JA-I contributed to the design of the methods and protocols, refined and managed the study database, and conducted preliminary tabulations and statistical analyses; EA-C contributed to the design of the methods and protocols, refined and managed the study database, and conducted preliminary tabulations and statistical analyses; FJGL contributed to interpretation of data and the writing of the manuscript; and, JdP-C conceived the study, co-ordinated the research team, designed the analysis, and wrote the draft of the first manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

The authors would like to thank: local GP co-ordinators, Lucília Martinho/Benfica, Graciete Pinto/Pontinha, and Leila Marques and Graça Vale/Odivelas, and all the GPs at the three health centres that contributed to the study; and Marta Valente at Biogen Idec, Lisbon, for all the support received. Thanks must also go to Michael Benedict for his help with the review and revision of the English-language version of the manuscript.

## Financial support

This study was partially supported by the Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (*Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas – CIBERNED*), and by a grant awarded to the Neurological Disease Research Centre (*Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas – CIEN*) by Biogen, Idec, Portugal.

## Author details

<sup>1</sup>Neurology Department, Santa Maria Hospital, Av Prof. Egas Moniz, Lisbon 1600-001, Portugal. <sup>2</sup>National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Av Monforte de Lemos, 5, 28029 Madrid, Spain. <sup>3</sup>Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (*Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas – CIBERNED*), Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Department Epidemiología Aplicada – CIBERNED, Centro Nacional de Epidemiología, Pab 12, Instituto Salud Carlos III, Av/ Monforte de Lemos 5, 28029 Madrid, Spain.

Received: 1 August 2014 Accepted: 11 December 2014

Published online: 21 December 2014

## References

- De Sá J, Paulos A, Mendes H, Becho J, Marques J, Roxo J: **The prevalence of multiple sclerosis in the District of Santarém, Portugal.** *J Neurol* 2006, **253**:914–918.
- Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-Merino A, De Sá J, de Pedro-Cuesta J: **Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985–2009: the framework for monitoring.** *BMC Neurol* 2013, **13**:58.
- Granieri E, Monaldini C, De Gennaro R, Guttman S, Volpini M, Stumpo M, Fazio P, Casetta I: **Multiple sclerosis in the Republic of San Marino: a prevalence and incidence study.** *Mult Scler* 2008, **14**:325–329.
- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Messina S, Bruno E, Quattrocchi G, Laisa P, Cilia S, Mostile G, Marziolo R, Scillieri R, Maimone D, Zappia M: **Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30-year survey.** *Mult Scler* 2011, **17**:273–280.
- McCarty DJ, Tull ES, Moy CS, Kwok CK, LaPorte RE: **Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods.** *Int J Epidemiol* 1993, **22**:559–565.
- Hook EB, Regal RR: **Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations.** *Epidemiol Rev* 1995, **17**:243–264.
- Forbes RB, Swingler RJ: **Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology.** *Am J Epidemiol* 1999, **149**:1016–1024.
- Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jiménez I, Jiménez M, León F, Pareja J, Pradilla G, Uribe B, Uribe CS, Villa A, Volcy M, Palacio LG: **Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia.** *Rev Neurol* 2000, **31**:1101–1103.
- Turabelidze G, Schootman M, Zhu BP, Malone JL, Horowitz S, Weidinger J, Williamson D, Simoes E: **Multiple sclerosis prevalence and possible lead exposure.** *J Neurol Sci* 2008, **269**:158–162.
- Cristiano E, Patrucco L, Rojas JJ, Cáceres F, Carrá A, Correale J, Garcea O, Gold L, Tessler J, Kremenichutzky M: **Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method.** *Eur J Neurol* 2009, **16**:183–187.
- Sagnes-Raffy C, Gourraud PA, Hannon V, Bourrel R, Laffontan MA, Gaulene MC, Viala F, Clanet M: **La SEP en Haute-Garonne: une sous-estimation importante du nombre de cas.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010, **58**:23–31.
- Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madróna JC, Alonso A, Bustamante R, Tamayo JA, Romero F, Bravo M, Luque G, García L, Sanchis G, San Román C, Romero M, Papais-Alvarenga M, de Ramón E: **Multiple sclerosis prevalence in Málaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method.** *Mult Scler* 2012, **18**:372–376.
- El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F: **Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method.** *Mult Scler* 2012, **18**:1244–1250.
- Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R: **Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011).** *Eur J Neurol* 2014, **21**:654–659.
- Hook EB, Regal RR: **Accuracy of alternative approaches to capture-recapture estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources.** *Am J Epidemiol* 2000, **152**:771–779.
- Jones HE, Hickman M, Welton NJ, De AD, Harris RJ, Ades AE: **Recapture or precapture? Fallibility of standard capture-recapture methods in the presence of referrals between sources.** *Am J Epidemiol* 2014, **179**:1383–1393.
- Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, Cazzato G, Zorzon M: **The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study.** *Neuroepidemiology* 2003, **22**:65–74.
- De Sá J, Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, Sempere A, de Pedro-Cuesta J: **Capture-recapture as a potentially useful procedure for assessing prevalence of multiple sclerosis: methodologic exercise using Portuguese data.** *Neuroepidemiology* 2012, **38**:209–216.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, den NS V, Weinshenker BY, Wolinsky JS: **Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.** *Ann Neurol* 2001, **50**:121–127.
- Hook EB, Regal RR: **Validity of methods for model selection, weighting for model uncertainty, and small sample adjustment in capture-recapture estimation.** *Am J Epidemiol* 1997, **145**:1138–1144.
- Sekar CC, Deming WE: **On a method of estimating birth and death rates and the extent of registration.** *J Am Stat Assoc* 1948, **44**:101–115.
- Chapman DG: **Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses.** *Univ Calif Public Stat* 1951, **1**:131–160.
- Seber GAF: **The effects of trap response on tag recapture estimates.** *Biometrics* 1970, **26**:13–22.
- Hook EB, Regal RR: **The value of capture-recapture methods even for apparent exhaustive surveys. The need for adjustment for source of ascertainment intersection in attempted complete prevalence studies.** *Am J Epidemiol* 1992, **135**:1060–1067.
- Ferrer Evangelista D, Ballester Díez F, Pérez-Hoyos S, Igual Adell R, Fluixa Carrascosa C, Fullana Monllor J: **Incidencia de tuberculosis pulmonar: aplicación del método de captura-recaptura.** *Gac Sanit* 1997, **11**:115–121.
- Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC: **La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie: principes, limites et applications.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002, **50**:219–232.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F: **Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France.** *Mult Scler* 2007, **13**:962–967.
- Sundström P, Nyström L, Forsgren L: **Incidence (1988–97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74**:29–32.
- Wittes J, Sidel VW: **A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research.** *J Chronic Dis* 1968, **21**:287–301.
- Cormack RM: **Problems with using capture-recapture in epidemiology: an example of a measles epidemic.** *J Clin Epidemiol* 1999, **52**:909–914.
- Hook EB, Regal RR: **Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology.** *J Clin Epidemiol* 1999, **52**:917–926.
- Jarvis SN, Lowe PJ, Avery A, Levene S, Cormack RM: **Children are not goldfish—mark/recapture techniques and their application to injury data.** *Inj Prev* 2000, **6**:46–50.
- Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH: **The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald.** *Mult Sclerosis Related Disord* 2012, **1**:9–14.
- Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalbán X: **New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode.** *Neurology* 2003, **60**:27–30.
- Esbjerg S, Keiding N, Koch-Henriksen N: **Reporting delay and corrected incidence of multiple sclerosis.** *Stat Med* 1999, **18**:1691–1706.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring

Enrique Alcalde-Cabero<sup>1</sup>, Javier Almazán-Isla<sup>1</sup>, Antonio García-Merino<sup>2</sup>, Joao de Sá<sup>3</sup> and Jesús de Pedro-Cuesta<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** A debate surrounding multiple sclerosis epidemiology has centred on time-related incidence increases and the need of monitoring. The purpose of this study is to reassess multiple sclerosis incidence in the European Economic Area.

**Methods:** We conducted a systematic review of literature from 1965 onwards and integrated elements of original research, including requested or completed data by surveys authors and specific analyses.

**Results:** The review of 5323 documents yielded ten studies for age- and sex-specific analyses, and 21 studies for time-trend analysis of single data sets. After 1985, the incidence of multiple sclerosis ranged from 1.12 to 6.96 per 100,000 population, was higher in females, tripled with latitude, and doubled with study midpoint year. The north registered increasing trends from the 1960s and 1970s, with a historic drop in the Faroe Islands, and fairly stable data in the period 1980-2000; incidence rose in Italian and French populations in the period 1970-2000, in Evros (Greece) in the 1980s, and in the French West Indies in around 2000.

**Conclusions:** We conclude that the increase in multiple sclerosis incidence is only apparent, and that it is not specific to women. Monitoring of multiple sclerosis incidence might be appropriate for the European Economic Area.

**Keywords:** Incidence, Monitoring, Multiple sclerosis, Time-trends, Surveillance

## Background

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating disease with frequent worsening episodes denoted as bouts or MS exacerbations, which are characteristic of the so-called relapsing-remitting form (RRMS) and absent in the less common, primary progressive form (PPMS). Despite intensive research over decades and early identification of susceptibility genes [1], its aetiology remains poorly known, with more than 50 susceptibility alleles identified and a considerable proportion of these regulated by Vitamin D [2,3]. Environmental factors, probably acting before adulthood, also appear to be implicated, as reflected by birth-cohort and season-of-birth effects

[4,5], selected results of twin studies [6] and changing incidence among populations migrating to environments with different risk [7].

The most lively debate surrounding MS epidemiology at the beginning of the millennium [8-10] could perhaps be said to have centred on time-related increases in MS incidence (MSI), whether genuine or ascertainment-related. Subsequently and due, moreover, to potential post-vaccination incidents or side-effects of immunomodulating therapies, interest in MSI monitoring or surveillance gained wider recognition [11-15]. Several MS registers/studies have developed tools for, e.g., correcting the effects of diagnostic delays or using capture-recapture methods, appropriate for improving the quality and comparability of MSI measurements [16-18]. Design of incidence thresholds and other alarm signals may be problematic, since there is considerable uncertainty worldwide about expected MSI in specific

\* Correspondence: jpedro@isciii.es

<sup>1</sup>National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, and Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Av Monforte de Lemos 5, Madrid 28029, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article



populations for a number of reasons, such as rising trends, seasonality of bouts and validity of diagnostic criteria. The goals and formal components of public health-sponsored surveillance of MS have not yet been defined.

The purpose of this paper was twofold: firstly, it was an attempt to describe and compare MSI reported in recent decades among populations served by medical systems providing regular access to qualified neurological expertise, magnetic resonance imaging (MRI) and new treatments, potentially covered by publicly-run or -funded national health services, such as those of the European Economic Area (EEA) Member States. The non-EU members of EEA (Iceland, Liechtenstein and Norway) have agreed to enact legislation similar to that passed in the EU in the areas of social policy, consumer protection, environment and statistics. Secondly, the paper aimed to explore and describe the historical presence in the above-mentioned survey populations of three, specific, potentially interrelated MS-incidence features: 1) pseudo-periodic or occasional changes in incidence [19-21]; 2) changes in magnitude or shape of the age-specific incidence curve, occasionally reported as bimodal [20,22] and attributed to an increase in incidence among women aged over 40 years [10,23,24]; and, 3) a set of interrelated changes, perceived as a function of calendar time and interpreted as components of potential alarm signals (rising incidence of RRMS; increasing female/male incidence rate ratio and shortened diagnostic delay from clinical onset) [19,25-28].

## Methods

Principles for the undertaking of systematic reviews were followed [29].

### Study identification

We searched for reports in MEDLINE using "Multiple Sclerosis" and "Incidence", both as MeSH terms and as TEXT WORDS issued between 1 January 1965 and 31 May 2012. The search yielded 5317 unrepeated documents. Analysis of document titles by two authors, EAC and JPC, searching for issues linked to MSI measurements, enabled identification by mutual agreement for the purposes of perusing the abstract (where available) of 344 of the above-mentioned 5317 documents plus a further six obtained from one of the author's files. The same two authors then examined the abstracts, identified surveys reporting incidence periods from 1985 onwards, and mutually agreed on 122 of the above-mentioned 350 documents for full-text review. At a later step, the following two criteria sets were used for selection of papers for analysis of age- and sex-specific MSI from 1985 onwards, and time-related changes in MSI in EEA populations including those predating 1985.

### Survey selection for studying age- and sex-specific MSI

The quality criteria used for results analyses were: (1) use of diagnostic criteria explicitly designed for MS/MS forms; (2) study incidence period either wholly post-1985 or, alternatively, at least two thirds post-1985 in cases where 1985 was included; (3) provision of age- and sex-specific measurements. Where different periods were covered by different reports for the same geographically-defined population, the most informative (usually the most recent) was selected. Exclusion criteria were as follows: (1) lack of reference to MS forms included in counts; (2) arbitrarily chosen accrual of  $\leq 30$  cases; and, (3) reports in languages other than Danish, English, French, Norwegian, Spanish or Swedish.

### Survey selection for reviewing time-trends or time-related changes

The quality criteria applied were different and less strict than those used for age- and sex-specific incidence, and required that: 1) measurements included either crude or age- and sex-adjusted incidence rates for an observation period of, at least, an arbitrary 10-year duration in cases where 1985 was included; 2) explicit MS diagnostic criteria were used; 3) figures were based on clinical onset rather than MS diagnostic periods.

### Data-extraction or -completion

#### Study of age- and sex-specific MSI

A full-text review by both authors of a number of selected articles on age- and sex-specific MSI measurements in geographically-defined EEA populations suggested that there were insufficient or inadequate reported age-group data to be combined using models, due to one or more of the following factors: being represented only in graphs [30-32]; being incomplete for population groups, i.e., having numerators with zero cases generally in the youngest or oldest age-groups [8,33-37]; containing gross errors in rate calculations, i.e., for incidence in both sexes [38]; pertaining to age-groups that were too wide, selected (in general truncated) or mismatched [39-42]; or corresponding to protracted incidence periods, i.e., 1965-1993, 1968-1997 or 1975-1994, which probably encompassed multiple changes in MS diagnostic policies/traditions that were potentially heterogeneous by age at onset [43-45]. To complete the data, authors of reported surveys were thus contacted in specific instances by JPC via e-mail, correspondence address or telephone number of their institutional affiliations (usually hospital departments). Thus, for reports not yet definitely excluded on the basis of criteria defined in subsection 1.a. above, the authors of 13 surveys [30-35,37-42,46] were requested to furnish such data in a different format, e.g., age at clinical onset instead of age at MS diagnosis, or distribution by age of incident MS case different to that shown. Subsequently,

new case-related data were obtained from five surveys [30-32,37,40] or completed with data extracted from graphs, specifically from four of them deemed useful for combination [31,32,37,40]. For 12 surveys, the population structure in new age-groups or complementary demographic data were obtained from the authors or official statistics bodies [8,30-37,40,46,47]. Eight of the 12 surveys for which new data were requested/obtained [8,31,32,34-37,40] fulfilled criteria for inclusion of study results. Since the data from Modena were included in two different reports [36,47], we studied a total of ten age- and sex-specific incidence sets drawn from nine different populations [8,10,31,32,34-37,40,48]. Only two of the eleven surveys finally selected for study provided reported data initially deemed valid for analysis purposes [10,48] (see Figure 1 for a summary description of attrition flow). Reported or obtained numerators and denominators used for analyses are presented in the Table 1.

#### Review of time trends or time-related changes

No data were requested from authors for this purpose. Review results for specific MSI, generally at 5- or, alternatively, at >5- [8,10,19,21,27,28,34,36,41,47,49-56] or 1-year calendar time intervals [31,57,58] were obtained from original reports, disregarding other study-interval durations. Updated data were used for Ferrara [34,43] and Catania [10,32].

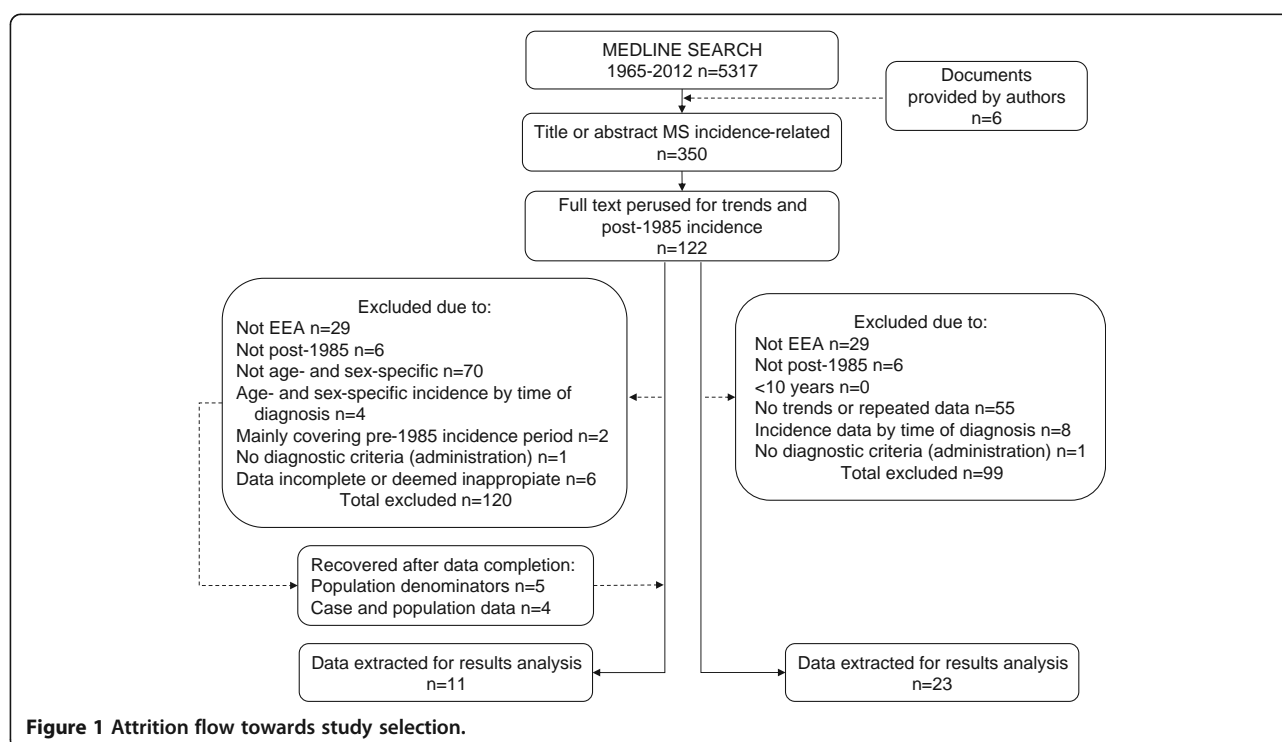
#### Incidence measurements and comparisons

##### Rates and specific indicators

For each specific survey, age- and sex-adjusted incidences were computed using the European standard population. Female/male (F/M) ratios were obtained, firstly from the number of cases and secondly from stratified analysis (Mantel-Haenszel estimator i.e., F/M M-H). Where not reported, diagnostic delay was calculated from differences between mean or median ages at onset and diagnosis for either incidence or diagnostic periods, if mentioned.

##### Comparative measurements

Incidence rate ratios were obtained from log-linear models using the binomial distribution. Five analyses were performed using Poisson models. The core analysis was conducted by fitting a global model, in which the independent variables were age-sex, midpoint of study period and categorised diagnostic criteria. F/M ratios were computed from models. Time and latitude trends were described from linear change. Secondary analyses were conducted separately for populations of: both sexes aged below 35 years at onset; both sexes aged  $\geq 35$  years at onset; and women or men aged  $\geq 35$  years at onset. Calculations were made using the Stata 11 software package. Diagnostic criteria were categorised into the following three variable values: Poser clinically definite and probable; Poser and McDonald or other MRI dependent criteria; and other criteria (McAlpine, Schumacher, and mixed non-MRI related). Midpoint of



**Table 1 Reported and rearranged data from MS incidence surveys presented in Figure 3**

Study	First author Reference	Age group	Men			Women			Both		
			Cases	Person-years	Rate	Cases	Person-years	Rate	Cases	Person-years	Rate
Debouvierie 2007 [31]		0-14	0	3,070,347	0.00	7	2,911,480	0.24	7	5,981,827	0.12
		15-24	59	2,191,949	2.69	213	2,072,309	10.28	272	4,264,258	6.38
		25-34	154	2,236,211	6.89	445	2,199,900	20.23	599	4,436,111	13.50
		35-44	151	2,262,937	6.67	339	2,249,492	15.07	490	4,512,429	10.86
		45-54	93	1,827,995	5.09	137	1,782,369	7.69	230	3,610,364	6.37
		55-64	21	1,458,543	1.44	32	1,542,168	2.08	53	3,000,711	1.77
		65+	2	1,680,520	0.12	5	2,584,219	0.19	7	4,264,739	0.16
Guidetti 1995 [36]		0-14	0	449,088	0.00	0	428,838	0.00	0	877,926	0.00
		15-24	12	437,867	2.74	20	424,286	4.71	32	862,153	3.71
		25-34	7	429,913	1.63	25	425,059	5.88	32	854,972	3.74
		35-44	9	420,283	2.14	16	419,570	3.81	25	839,853	2.98
		45-54	1	407,265	0.25	11	409,216	2.69	12	816,481	1.47
		55-64	0	384,447	0.00	2	416,345	0.48	2	800,792	0.25
		65+	0	414,027	0.00	0	595,139	0.00	0	1,009,166	0.00
Alonso 2007 [48]		0-14	0	1,114,646	0.00	0	1,061,240	0.00	0	2,175,886	0.00
		15-24	6	711,643	0.84	24	700,702	3.43	30	1,412,345	2.12
		25-34	50	928,136	5.39	115	926,436	12.41	165	1,854,572	8.90
		35-44	57	860,894	6.62	155	837,502	18.51	212	1,698,396	12.48
		45-54	51	800,963	6.37	111	780,853	14.22	162	1,581,816	10.24
		55-64	29	592,600	4.89	31	596,522	5.20	60	1,189,122	5.05
		65+	5	754,786	0.66	8	1,078,718	0.74	13	1,833,504	0.71
Nicoletti 2005 [32]		0-14	2	297,120	0.67	1	281,850	0.35	3	578,970	0.52
		15-24	10	251,490	3.98	19	246,740	7.70	29	498,230	5.82
		25-34	22	237,360	9.27	34	240,670	14.13	56	478,030	11.71
		35-44	12	205,920	5.83	25	226,150	11.05	37	432,070	8.56
		45-54	7	177,620	3.94	17	203,130	8.37	24	380,750	6.30
		55-64	3	158,980	1.89	3	193,760	1.55	6	352,740	1.70
		65+	0	205,740	0.00	0	295,230	0.00	0	500,970	0.00

**Table 1 Reported and rearranged data from MS incidence surveys presented in Figure 3 (Continued)**

Joensen 2010 [40]	0-14	0	125,615	0.00	0	118,653	0.00	0	244,268	0.00
	15-24	3	81,263	3.69	6	69,516	8.63	9	150,779	5.97
	25-34	5	74,267	6.73	9	63,934	14.08	14	138,201	10.13
	35-44	6	75,305	7.97	5	66,389	7.53	11	141,694	7.76
	45-54	3	64,103	4.68	5	55,218	9.06	8	119,321	6.70
	55-64	0	49,604	0.00	1	44,487	2.25	1	94,091	1.06
Sundstrom 2003 [37]	65+	0	59,298	0.00	1	71,896	1.39	1	131,194	0.76
	0-14	1	255,257	0.40	1	244,079	0.40	2	499,336	0.40
	15-24	5	175,802	2.90	14	169,431	8.40	19	345,233	5.60
	25-34	18	179,111	10.00	32	166,142	19.20	50	345,253	14.40
	35-44	16	182,644	8.70	23	171,520	13.40	39	354,164	10.90
	45-54	7	163,908	4.20	12	157,093	7.50	19	321,001	5.90
Granieri 2007 [34]	55-64	0	126,402	0.00	4	131,128	3.10	4	257,530	1.60
	65+	0	189,679	0.00	0	239,325	0.00	0	429,004	0.00
	0-14	0	247,388	0.00	2	232,900	0.86	2	480,288	0.42
	15-24	10	282,723	3.54	17	267,370	6.36	27	550,093	4.91
	25-34	21	370,041	5.68	55	353,479	15.56	76	723,520	10.50
	35-44	13	348,169	3.73	41	349,768	11.72	54	697,937	7.74
Granieri 2008 [35]	45-54	8	336,728	2.38	18	350,939	5.13	26	687,667	3.78
	55-64	1	331,387	0.30	4	366,978	1.09	5	698,365	0.72
	65+	0	443,139	0.00	2	656,512	0.30	2	1,099,651	0.18
	0-14	0	31,856	0.00	0	28,859	0.00	0	60,708	0.00
	15-24	2	25,489	7.85	4	24,735	16.17	6	50,196	11.95
	25-34	3	35,513	8.45	11	40,625	27.08	14	76,022	18.42
	35-44	0	32,290	0.00	5	33,221	15.05	5	65,509	7.63
	45-54	2	27,336	7.32	2	27,582	7.25	4	54,887	7.29
	55-64	1	22,396	4.47	2	22,356	8.95	3	44,736	6.71
	65+	0	27,157	0.00	1	36,490	2.74	1	63,483	1.58

Table 1 Reported and rearranged data from MS incidence surveys presented in Figure 3 (Continued)

Nicoletti 2010 [10]	0-14	0	129,630	0.00	0	122,860	0.00	0	252,490	0.00
	15-24	3	103,300	2.90	13	101,785	12.77	16	205,085	7.80
	25-34	10	115,110	8.69	27	114,755	23.53	37	229,865	16.10
	35-44	11	104,500	10.53	20	114,380	17.49	31	219,880	14.10
	45-54	11	98,320	11.19	8	105,025	7.62	19	198,345	9.58
	55-64	4	76,320	5.24	1	91,740	1.09	5	168,060	2.98
	65+	0	111,475	0.00	0	167,980	0.00	0	275,855	0.00
Cabre 2009 [8]	0-14	1	1,388,049	0.07	2	1,351,144	0.15	3	2,739,193	0.11
	15-24	6	848,215	0.71	17	837,479	2.03	23	1,685,694	1.36
	25-34	8	808,481	0.99	35	926,145	3.78	43	1,734,626	2.48
	35-44	7	814,933	0.86	30	931,847	3.22	37	1,746,780	2.12
	45-54	2	608,781	0.33	18	699,425	2.57	20	1,308,206	1.53
	55-64	1	447,677	0.22	2	511,278	0.39	3	958,955	0.31
	65+	0	530,373	0.00	1	731,100	0.14	1	1,261,473	0.08

study period for incidence, latitude in degrees, and F/M M-H obtained from prior analysis were used as continuous variables.

### Time-trends

Two independent approaches to time-trends were adopted. Firstly, time-trends from 1985 onwards were studied using mid time points for survey data from models based on ten data sets. Secondly, the reported time series from incidence surveys providing either crude, or age- or age- and sex-adjusted figures for periods encompassing 1985 or after in the EEA were identified for 19 EEA populations in 21 reports. Trends were visually examined from crude or adjusted rates plotted in graphs. When providing the data requested, survey authors occasionally gave their views on the impact had by changes in patient-management traditions on changes in incidence: these views will be referred to below as personal communications.

### Results

The above-mentioned 122 documents selected for full-text perusal generated the 37 articles listed in Table 2 and initially considered for potential data requests. Their epidemiological features prior to data completion are shown here mainly for the purposes of assessing possible selection bias and impact of omissions. In general, reported incidences referred to all MS forms, with two surveys providing separate, crude or age- and sex-specific RRMS and PPMS data [54,59]. Surveys reporting incidence for intervals prior to 1985 covered long study periods dating back several decades, e.g., up to 1943 for the Faroes [19,21] and 1955 for Nuoro, Italy [27]. We also included a survey conducted in San Marino, a mini-state not formally belonging to the EEA, with human development indicators similar to or higher than those of EEA countries and specialised medical services shared with Italy [35]. Of the 37 reports, four were used for comparing age-specific incidence only [35,37,40,48], 16 provided data for studying trends [19,21,27,28,41,43,49-58] and seven could be used for both purposes [8,10,31,32,34,36,47]. Ten studies were excluded [24,26,30,33,38,39,42,46,59,60], four due to incidences calculated from data sets based on age at diagnosis, i.e., explicitly reporting MS diagnoses instead of clinical onsets [30,33,46,60]. The geographical distribution of studies selected for each purpose is depicted in Figure 2. Given the political concept of the EEA, surveys included ethnically, racially and geographically heterogeneous populations.

Crude and age- and sex- adjusted incidence figures using the European standard population, data on diagnostic delay, latitude and mid time point, F/M M-H, and details of diagnostic criteria for the ten best-quality surveys are listed in Table 3. Effects of adjustment on

incidence figures were modest, with crude figures for both sexes ranging from 1.14 to 7.93 per 100,000 person years, and age- and sex-adjusted figures ranging from 1.12 to 7.25 per 100,000 person years, with the extreme levels for the French West Indies and San Marino displaying an almost similar 6- to 7-fold variation. The highest incidence was reported for San Marino (1990-2005), with Poser definite and probable MS diagnostic criteria, and the lowest for the French West Indies (1992-2007), with McDonald criteria. F/M ratios calculated from case numbers ranged from 1.59 to 4.20, and those for F/M M-H had a similar range, 1.68 to 3.79, with figures being lower in the Faroes (1986-2007) and Catania (1990-1999) and higher in the French West Indies. The lowest incidence and highest F/M ratios were seen for the French West Indies. Latitudes varied continentally from 37.3 to 65.0 degrees north, with a 15.2 degree outlier in the French West Indies. The length of diagnostic delay from onset was reported in four surveys, all Italian, ranging from a mean of 21 months in Catania during the period 1990-1999, to a mean of 6.1 months in Ferrara in 2003 and one month (number of patients not specified) in San Marino in 2005. The more recent the study period, the shorter the diagnostic delay. Poser diagnostic criteria were used in six surveys [10,31,32,34,35,37], McDonald or Poser/McDonald criteria combined in three [8,40,48], and McAlpine's criteria in the first survey [36]. An aspect that remained unclear was the likelihood of laboratory-supported forms being included in Poser's forms, denoted by authors as "definite and probable" [8,31,34,35,48], with the proportion of the laboratory-supported probable cases, where specified, being 11% [37]. The F/M ratio did not change with study midpoint using linear regression but showed a modest, albeit statistically significant, decrease when the French West Indies survey was excluded, -2.6% (-4.7%- -0.6%) annually. The F/M ratio decreased significantly with latitude, -2.9% (-3.5%- -2.2%) per degree, and modestly -0.6% (-1.4%- 0.2%) when French West Indian data were excluded (Table 3). Data were deemed too sparse for testing linear associations between incidences and length of diagnostic delays reported in Table 3 (data not shown), or between incidences and F/M figures.

Age- and sex-specific incidences for ten surveys are depicted in Figure 3. In general, incidence among women was nil at ages under 15 (five surveys) and  $\geq 65$  years, and low at ages 55-64 years, peaked at 25-34 years in general and at 35-44 years solely in the UK study, frequently reaching values of 20-30 per 100,000. The lowest figures were seen: for the survey conducted in Reggio Emilia-Modena in 1985-1990, using Poser criteria; and in particular, for the recent study conducted in the French West Indies in 1992-2007 using McDonald's revised criteria. Among men, age-specific incidence was less stable and lower, suggesting a trend to peak

**Table 2 Epidemiological features of selected studies**

Study population		Study period		Study	Sex- and age-specific counts	Diagnostic criteria	Other relevant information	Data obtained from author or external sources (yes/no)	F/M ratio (incident cases)	Criteria fulfilled for inclusion in incidence, by age and sex, trend, both or none
First author and reference	Number of years and intervals	Number of cases (period)	Sex- and age-specific counts	Diagnostic criteria	Other relevant information	Data obtained from author or external sources (yes/no)	F/M ratio (incident cases)	Criteria fulfilled for inclusion in incidence, by age and sex, trend, both or none		
1	Faroe Islands	1943-2007	81	NO	<1986 Poser CD,CPr	Mean age at onset	NO	1.25	Trend	
	Denmark	65			>1986 Poser,	32y				
	Joensen 2011 [19]	7			McDonald and Thompson					
2	South-west Sardinia	1958-2007		YES	McDonald	-	NO		None	
	Italy	50								
	Cocco 2011 [33]	5								
3	Iceland	2002-2007	136	YES	Poser CD for PPMS	Mean age at diagnosis 36.3y	YES	3	None	
	Eliasdottir 2011 [46]	6				Mean age at onset 32y				
		1								
4	Oppland	1989-2001	148	NO	Poser D and Pr, otherwise NS	-	NO	2.02	Trend	
	Norway	13								
	Risberg 2011 [55]	3								
5	Faroe Islands	1986-2007	43	YES	Poser and/or McDonald, for PPMS	36y at onset	NO	1.53	Age- and sex-specific incidence	
	Denmark	22								
	Joensen 2010 [40]	1								
6	Ostrobothnia	1992-2007	374	NO	Poser CD	Mean age at onset 31.7y	NO		None	
	Finland	16			McDonald CD	Mean age at diagnosis 35.9y				
	Krokki 2010 [24]	1								
7	Catania	1975-2004	367 (75-04)	YES	Poser CD,CPr,LSPr	Mean DD 1.4y	NO	1.55	Both	
	Italy	30	108 (00-04)			Age at onset increasing with time				
	Nicoletti 2011 [10]	6								
8	Cardiff (Wales)	1985-2007	582	NO	Poser and McDonald (otherwise NS)	-	NO	2.83	None	
	United Kingdom	23								
	Hirst 2009 [38]	1								
9	West Indies	1992-2007	130	YES	Revised McDonald	Mean age at onset 34.2y	YES	4.2	Both	
	France	15								
	Cabre 2009 [8]	3								

**Table 2 Epidemiological features of selected studies (Continued)**

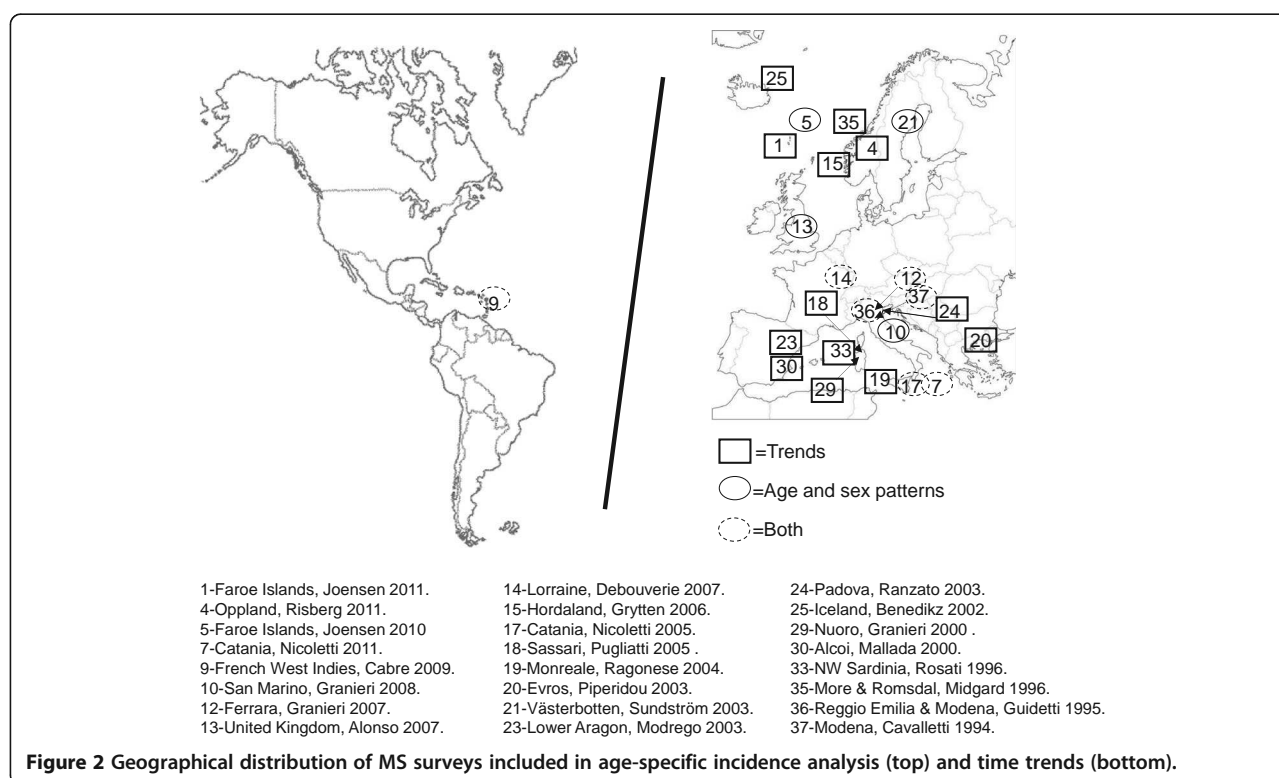
		1990-2005	33	YES	Poser D,Pr	Mean DD decreasing with time (1.5 to 0.08y)	YES	3.12	Age- and sex-specific incidence
10	San Marino Italy	16							
	Granieri 2008 [35]	1							
11	Greece 3 regions	1984-2006	834	NO	Poser and McDonald D	Mean DD 2.62y decreasing with time (3.23 to 1.79y)	NO	1.38	None
	Papathanasopoulos 2008 [60]	23 4			(otherwise NS)	Mean age at onset 31.41y			
12	Ferrara Italy	1965-2003 39	200 (90-03) 421 (65-03)	YES	Poser CD,CP	Mean DD decreasing with time (1.25 to 0.5y)	YES	2.21	Both
	Granieri 2007 [34]	4							
13	UK cohort	1993-2000	642	YES	Poser D,Pr, McDonald D,Pr	-	NO	2.24	Age- and sex-specific incidence
	Alonso 2007 [48]	8 1							
14	Lorraine France	1990-2002 13	1658	YES	Poser D,Pr	-	YES	2.45	Both
	Debouvierie 2007 [31]	1							
15	Hordaland Norway	1953-2002 50	878	NO	Poser	Mean DD decreasing with time (9.8-0.9y)	NO	1.9	Trend
	Grytten 2006 [51]	10							
16	Nordland Norway	1970-1999 30	259 (70-99) 183 (85-99)	YES	Poser CDPr, LSDPr	Mean DD 4.7y Mean age at diagnosis 39y	YES	1.87	None
	Alstadhaug 2005 [30]	6							
17	Catania Italy	1975-1999 25	155 (90-99)	YES	Poser CDPr, LSDPr	Mean at onset 33.3y Mean DD 1.7y	YES	1.77	Both
	Nicoletti 2005 [32]	5							
18	Sassari Italy	1965-1999 34	689	NO	Poser	DD range 13.0-0.9y decreasing with time Age at onset increasing with time	NO	2.57	Trend
	Pugliatti 2005 [54]	7							
19	Monreale City Italy	1981-2000 20	19	YES	Poser D,Pr	Mean DD 9.2y	NO	-	Trend
	Ragonese 2004 [41]	2							
20	Evros	1974-1999	56	NO	Poser CD, LSD	-	NO	2.8	Trend



[illegible]

**Table 2 Epidemiological features of selected studies (Continued)**

		1974-1992	139	NO	Rose DPRs & Poser CD,CPr,LSD	Mean DD 4.5y Mean age at onset/diagnosis available	NO	1.36	Trend
31	Trons & Finnmark Norway Gronlie 2000 [50]	19 4			Poser CD,CPr,LSD				
32	Bagueria city Italy Salemi 2000 [42]	1985-1994 10 1	20	YES	Poser	Age at diagnosis 34.6y Mean DD 2.6y	NO	1.86	None
33	North-western Sardinia Italy Rosati 1996 [56]	1962-1991 30 6	277	YES	Poser CD,CPr,LSD,LSPR	DD range 8.0-1.8y decreasing with time Mean age at onset 27y	NO	2.46	Trend
34	Ferrara Italy Granieri 1996 [43]	1965-1993 29 6	252	YES	Poser CD,CPr	DD range 6.1-1.9y decreasing with time Mean age at onset for specific forms	NO	2.07	Trend
35	More & Romsdal Norway Midgard 1996 [52]	1950-1991 42 8	330	NO	McAlpine	DD potentially available 6y 39.2y	NO	1.41	Trend
36	Reggio Emilia & Modena Italy Guidetti 1995 [36]	1970-1990 6 4	316 (70-90) 105 (85-90)	YES	McAlpine CD,CPr	- Mean age at onset 30.75y	YES	2.01	Both
37	Modena Italy Cavalletti 1994 [47]	1970-1990 6 4	183 (70-90) 59 (85-90)	YES	McAlpine D,Pr	- Mean age at onset 30.8y	YES	1.9	Both



at later ages in some recent surveys in the UK and Catania [10,48].

Results from log-linear models are described in Table 4. We used ten data sets from surveys undertaken in different, independent populations, fulfilling selection criteria for the study of age- and sex-specific incidence. Lorraine, a large and well-conducted study, was chosen as reference, and ages 25-34 and 35-44 years at onset were the reference for comparisons when analyses were restricted to  $\leq 34$  and  $\geq 35$  years respectively. Results were in general similar for the core analysis, women, men, ages below 35 years at onset and ages  $> 35$  years at onset, with negligible differences. As seen from the core model, 7-fold differences in RRs were seen, with differences in RRs in Catania, 1.39 (1.01-1.91), Reggio Emilia-Modena, 0.33 (0.24-0.45), and the French West Indies, 0.20 (0.16-0.29) proving statistically significant. Incidence among women was triple that of men 2.9 (1.87-2.57). The mean increase in incidence with time was 9% (4%-15%) per year in both sexes. Incidence was different when measured using MRI-based criteria (McDonald criteria included) in the core model, RR 0.68 (0.55-0.85).

Complementary analysis revealed some discrepancies. Models for ages  $\geq 35$  years revealed the highest incidences in the UK, 1.66 (1.30-2.13), and Catania, 1.43 (1.02-2.61), with an F/M ratio of 1.96 (1.67-2.31), 1/3 lower than those seen for the younger age groups. The analysis of men aged  $\geq 35$  years at onset showed the highest, 20%

(7%-34%), statistically significant increase in incidence per year, which almost tripled that seen among women of the same age, i.e., 7%. MRI-based diagnostic criteria had the highest impact on populations aged  $\leq 35$  years, 0.43 (0.35-0.53). When separate models were adjusted for age and sex, the above-mentioned incidence increased with study midpoint, i.e., ages  $\geq 35$  years in both sexes, by 12% (5%-20%) annually, together with a 5% (3%-6%) increase per degree of latitude, present across all age- and sex- or age-groups. The increase per degree of latitude was significant and rose with age and male sex, ranging from 3% for both sexes aged  $\leq 34$  years to 6% for men aged  $\geq 35$  years.

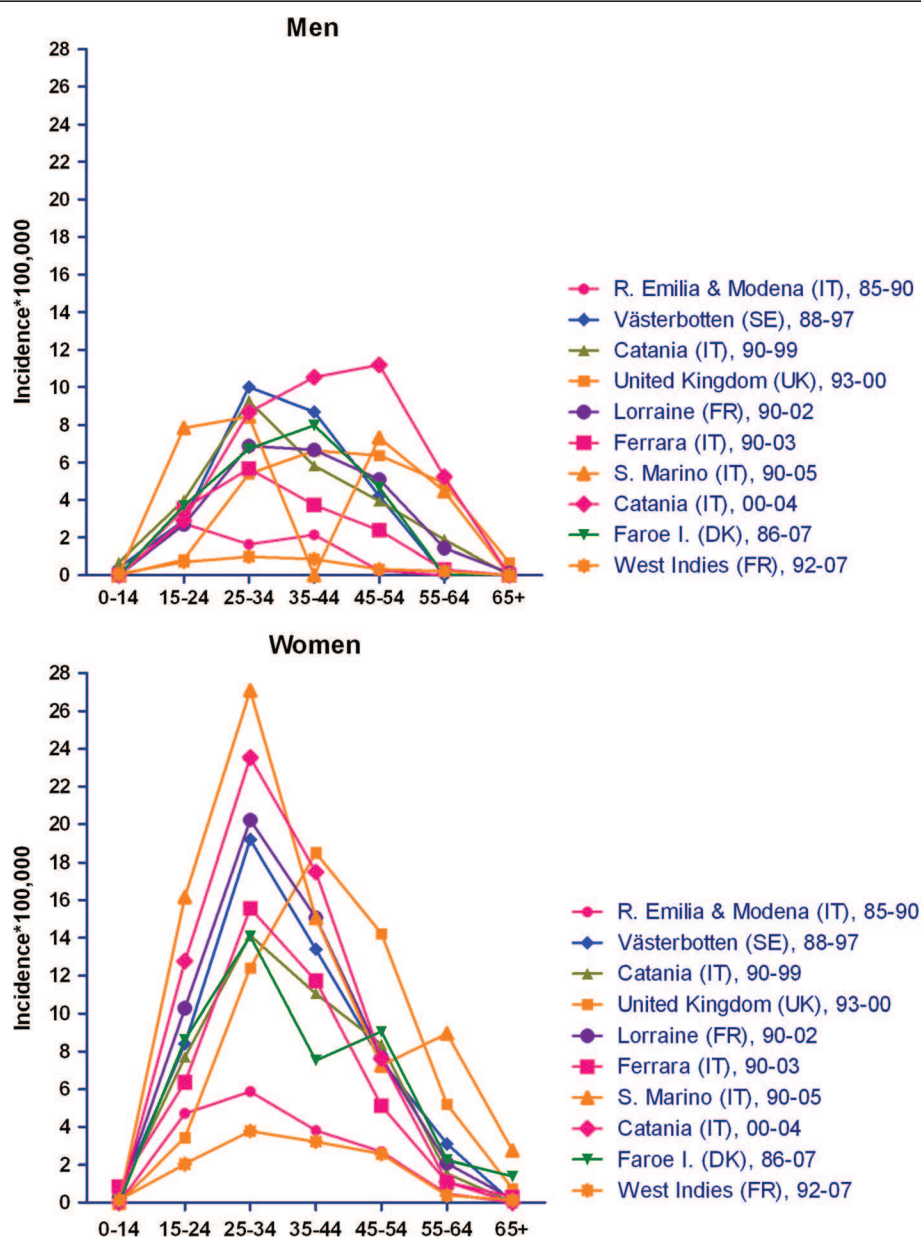
Time series from selected surveys are depicted in Figure 4. Seven reports on Nordic, eight on Italian, and two on Greek and French Caribbean populations covered 5- to 10-year incidence figures for long periods from 1943 to 2007. Three surveys, one French and two Spanish, furnished time-series data for annual counts for the period 1985-2002. In general, MSI increased with: (a) high figures in northern and southern continental populations, reaching four to seven per 100,000 person-years but plotting different shapes, i.e., sharply decreasing in the most recent study period in northern populations (frequently attributed by authors to incomplete case-finding due to diagnostic delay) and yet increasing in Italian populations; and, (b) lower incidences in Greek and French Caribbean populations. Profiles from annual counts were difficult to assess for Alcoi and Lower

**Table 3 Selected data from surveys with available age- and sex-specific incidence for periods of clinical onset in EEA populations**

	Survey population	No.	Diagnostic criteria	Incidence	F/M ratio	Stratified F/M M-H	Mid time point	Latitude
Person/ years	Incidence period	Cases		Crude			Year	Degrees N
				Adjusted			(1987-2000)	
				Women	Men	Both		
	Reference							
Lorraine 1990-2002 30070439		1658	Poser D.Pr, (NSO)	7.68  7.76	3.26  3.16	5.51  5.43 (2.24-2.77)	-  -	49
Debouverie 2007 [31] Reggio Emilia & Modena 1985-1990 5061343		105	Mc Alpine D.Pr (NSO)	2.37  2.45	0.99  0.95	1.70  1.69 (1.68-3.97)	-  -	44.28
Guidetti 1995 [36] United Kingdom 1993-2000 11745641		642	Poser D.Pr or MacDonald D.Pr (NSO)	7.42  7.45	3.44  3.30	5.47  5.36 (1.91-2.67)	-  -	53.51
Alonso 2007 [48] Catania 1990-1999 3221760		155	Poser CDP,rLSDPr	5.87  6.02	3.65  3.58	4.81  4.84 (1.21-2.33)	1.77  21 m	37.3
Nicoletti 2005 [32] Faroe Islands 1986-2007 1019548		43	Poser CD, LSD, or McDonald for one attack (separate criteria for PPMS forms)	5.51  5.90	5.21  5.23	4.32  4.48 (0.99-3.35)	1.59  -	62.01
Jøensen 2010 [40] Västerbotten 1988-1997 2551521		133	Poser CDP,r, LSDPr	6.73  7.23	3.69  3.72	5.21  5.43 (1.36-2.77)	1.83  -	65.02
Sundström 2003 [37] Ferrara 1990-2003 4937521		200	Poser D.Pr (NSO)	5.39  5.77	2.25  2.18	3.83  3.96 (1.94-3.63)	15.4 m (in 1990)  6.1 m (in 2003)	44.5
Ganieri 2007 [34]								

**Table 3 Selected data from surveys with available age- and sex-specific incidence for periods of clinical onset in EEA populations (Continued)**

San Marino	33	Poser D,Pr (NSO)	11.69	3.96	7.93	2.95	3.13	18.3 m (in 1990)	1997.5	43.56
1990-2005			10.46	3.80	7.25	(1.32-6.56)		1 m (in 2005)		
415540										
Granieri 2008 [35]										
Catania	108	Poser CDP <sub>r</sub> LSDPr	8.43	5.28	6.94	1.69	1.77	17 m	2002	37.3
2000-2004			8.72	5.24	6.96	(1.14-2.49)				
1549580										
Nicoletti 2011 [10]										
French West Indies	130	2005 revised McDonald (NSO)	1.75	0.46	1.14	3.79	4.20	-	2000	15.2
1992-2007			1.71	0.44	1.12	(2.45-5.87)				
11434927										
Cabre 2009 [8]										
Beta for F/M M-H in ordinates linear regression										
All data sets										
(French West Indies excluded)										
			-	-	-	-	-	-	0.022	-0.029
									(-0.006, 0.05)	(-0.035, -0.022)
									-0.026	-0.006
									(-0.047, -0.006)	(-0.014, 0.002)



**Figure 3** Age- and sex-specific incidences of selected EEA surveys.

Aragon (Spain) [57,58] due to unstable data, and clearly increasing for Lorraine (France) [31].

The full panorama appears to provide three different geographical and calendar-time related patterns as determined by the increasing rates, ranging from two to seven per million, and lags of approximately 10-20 calendar years. These patterns were as follows: first, northern populations generally exhibited rising incidences in the 1960s, 1970s and 1980s, with a drop in incidence in the most recent study period, and a complex, different profile with low incidence in the Faroes during the period

1960-1970 [19,49,51,55]; second, Italian populations showed heavily increasing rates from 1-2 to 6-7 per 100,000 during the 1970s, occasionally with a delay of one or more decades, such as the increase in Nuoro which was paralleled 15 years later by Catania and Lorraine, a French mainland population which, since 1990, has registered a magnitude and trend similar to that of Catania; and third, populations in Evros, Greece 1974-1999, where the starting point was the lowest among those studied, 0.66 per 100,000, and the French West Indies 1992-2007, which displayed a rise within a narrow range of 1-2.5 per

**Table 4 Results from log-linear models (binomial function), OR and 95%CI**

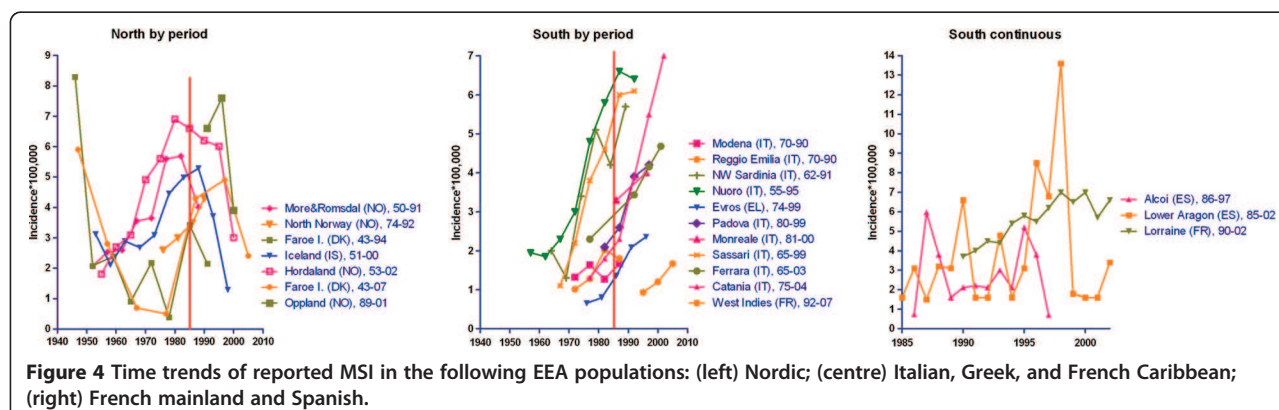
Study population, incidence period	First author and reference	Core analysis		Both sexes		Both sexes		Women		Men	
		All ages both sexes	Age at onset <35y	Age at onset ≥35y	Age at onset <35y	Age at onset ≥35y	Age at onset <35y	Age at onset ≥35y	Age at onset <35y	Age at onset ≥35y	Age at onset <35y
Age-groups	Lorraine 1990-2002	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Debouverie 2007 [31]										
	Reggio Emilia 85-1989	0.33	0.37	0.25	0.28	0.18					
	Guidetti 1995 [36]	(0.24-0.45)	(0.29-0.48)	(0.17-0.36)	(0.19-0.42)	(0.09-0.37)					
	UK cohort 1993-2000	1.22	0.57	1.66	1.59	1.55					
	Alonso 2007 [48]	(0.94-1.59)	(0.48-0.66)	(1.30-2.13)	(1.28-1.96)	(1.03-2.35)					
	Catania 1990-1999	0.98	0.90	0.87	0.84	0.90					
	Nicoletti 2005 [32]	(0.72-1.32)	(0.72-1.12)	(0.63-1.20)	(0.61-1.17)	(0.53-1.50)					
	Faroe Islands 86-2007	0.94	0.83	0.91	0.80	1.02					
	Joensen 2011 [19]	(0.63-1.39)	(0.55-1.25)	(0.57-1.48)	(0.45-1.45)	(0.49-2.10)					
	Västerbotten 88-1997	1.07	1.03	1.00	0.96	1.02					
	Sundström 2003 [37]	(0.79-1.46)	(0.81-1.32)	(0.72-1.39)	(0.68-1.36)	(0.61-1.70)					
	Ferrara 90-2003	0.74	0.79	0.64	0.74	0.49					
	Granieri 2007 [34]	(0.55-0.99)	(0.65-0.97)	(0.48-0.86)	(0.55-0.98)	(0.29-0.81)					
	San Marino 90-2005	1.44	1.43	1.19	1.34	0.81					
	Granieri 2008 [35]	(0.93-2.23)	(0.92-2.23)	(0.66-2.15)	(0.71-2.54)	(0.25-2.61)					
	Catania 2000-2004	1.39	1.19	1.43	1.06	2.07					
	Nicoletti 2011 [10]	(1.01-1.91)	(0.90-1.57)	(1.01-2.00)	(0.72-1.57)	(1.26-3.38)					
	West Indies 1992-2007	0.21	0.19	0.21	0.26	0.11					
	Cabre 2009 [8]	(0.16-0.29)	(0.15-0.25)	(0.15-0.29)	(0.19-0.35)	(0.06-0.22)					
	0-14y	0.01	0.01	-	-	-					
	15-24y	(0.008-0.02)	(0.008-0.02)	-	-	-					
	25-34y	0.50	0.47	-	-	-					
	35-44y	(0.39-0.64)	(0.42-0.52)	-	-	-					
	45-54y	1	1	1	1	1					
	55-64y	0.84	-	-	-	-					
	≥65y	(0.67-1.04)	-	0.66	0.61	0.71					
		0.56	-	(0.55-0.78)	(0.52-0.71)	(0.52-0.97)					
		(0.44-0.71)	-	0.21	0.17	0.29					
		0.19	-	(0.17-0.27)	(0.14-0.22)	(0.20-0.44)					
		(0.14-0.25)	-	0.02	0.02	0.03					
		0.02	-								

**Table 4 Results from log-linear models (binomial function), OR and 95%CI (Continued)**

Sex (reference men)	(0.01-0.04)			(0.01-0.04)	(0.01-0.04)	(0.01-0.06)
	2.19	2.81	1.96	-	-	-
	(1.87-2.57)	(2.51-3.14)	(1.67-2.31)			
Mid time point incidence period *	1.09	1.06	1.12	1.07	1.20	
	(1.04-1.15)	(1.01-1.12)	(1.05-1.20)	(0.99-1.15)	(1.07-1.34)	
Latitude degrees*	1.04	1.03	1.05	1.04	1.06	
	(1.03-1.05)	(1.02-1.04)	(1.03-1.06)	(1.02-1.05)	(1.03-1.08)	
Diagnostic criteria*	1	1	1	1	1	
Poser						
Other than Poser's (McAlpine) MRI data not considered	0.73	0.71	0.77	0.59	0.99	
	(0.41-1.30)	(0.40-1.26)	(0.35-1.67)	(0.25-1.41)	(0.25-3.87)	
McDonald or Poser and MacDonald including MRI evidence of spread	0.68	0.43	0.94	1.06	0.76	
	(0.55-0.85)	(0.35-0.53)	(0.71-1.22)	(0.80-1.41)	(0.49-1.26)	

\*Models including the variables indicated in results but not the survey place/time variable.





100,000 that started in Evros at the end of century and then appeared, after a 15-year delay, in the French West Indies [8,10,27,32,53].

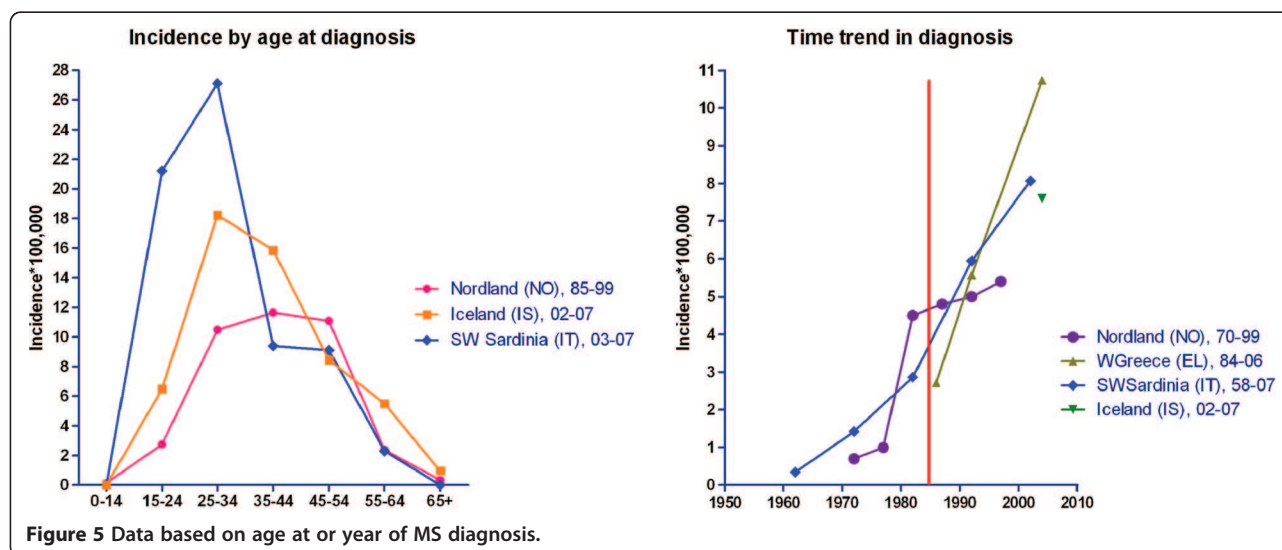
To sum up, in post-1980 periods rates of close on 6-8 per 100,000 were seen in the majority of EEA populations, preceded by increasing and already stable trends in some Nordic (Hordaland, Oppland, Iceland), Italian (Nuoro, Sassari), and French mainland (Lorraine) populations; meanwhile, low but rising figures of 1-3 per 100,000 were still being seen at the end of the century in Greek and Caribbean populations. Where described, variations in incidence were reflected in all age-groups and both sexes. The time-related change (slope) in Nordic populations before the 1980s appeared to be replicated during the 1980s and 1990s by Italian and French populations, and at a later stage, during the 1990s and beyond, by Greek and French Caribbean populations, which solely show rising figures and shorter study periods.

## Discussion

The results of this study show that, in recent decades, MSI in EEA populations has been measured using different methods, geographically selected by residence, and has sometimes been reported by age and calendar time at “MS diagnosis”, a health-care variable that is easier to identify than that which it has replaced, i.e., “clinical onset”. Post-1985 results suggest a dynamic picture of MSI, with regular features (peak values for women aged 25-34 years, similar F/M ratios which are higher in the young age strata and youngest populations) and seven-fold variations which are better explained by local changes than by links to latitude (3-fold across 50 degrees latitude, but small if continentally considered) or time (a 2-fold increase per decade). The historical time series suggest increases, initially in the north and more recently in the south, reaching similar levels, 5-7 per 100,000 population, with figures that are still low in Greece and the French Caribbean. These results do not reveal temporal drops in incidence, except for the Faroes, age-specific bimodality

or rising incidences in women linked to an increase in the F/M ratio. When it comes to data analysis and interpretation of results, limitations include: infrequent description of temporal relationships between the diagnostic process and end of case-finding periods; lack of systematic assessment of impact of health service innovations on MS diagnosis (not systematically searched for); and cultural-behavioural differences on seeking diagnosis after mild symptom onset.

Selection might partly account for our results, firstly due to the choice of population by EEA neurologists conducting surveys. Secular trend analysis was mainly based on two very different but relatively homogeneous populations and medical services, i.e., Nordic and Italian. This bipolar pattern was not present in post-1985 data, in which Nordic populations were comparatively underrepresented. Interestingly, the large, sevenfold, variation is evident in both data sets, secular and post-1985, and is therefore unlikely to have been biased in the same direction by selection. Selection might have been determined by exclusion of surveys reporting age and time-point at MS diagnosis. A data plot of some surveys rejected due to incidence being calculated by age-at-diagnosis [26,30,33,46,60] indicates that three incidence features, namely, high magnitude, increase in incidence among persons aged  $\geq 35$  years and rising time trends, are more clearly revealed when seen from new diagnoses (see Figure 5) than from onsets in Figure 3. This view suggests that the increase in MS diagnoses is higher than the increase in MS onsets. The shortening of MS diagnostic delays in post-1985 surveys, likely restricted to the RRMS form [54], has frequently been described in Italian populations [28,54] but such intervals tend to be more stable in Nordic populations [59]. Diagnostic delay after symptom onset decreased from five years in the mid- or late 1980s in Norway and Italy to two years in the last decade in Spain [26,28,61]. We believe that part of the rise in MS incidence reflects improved access to neurological services at ages considerably later than age at MS onset, with it being impossible, in

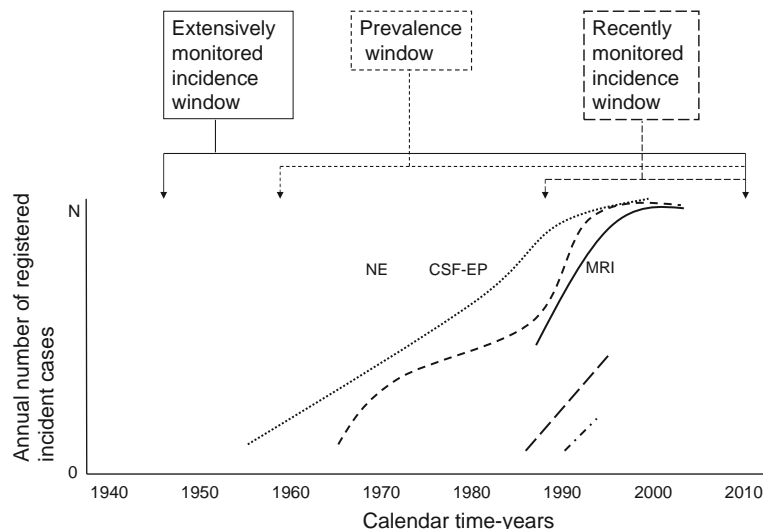


cases where mild first relapses are neglected, to capture patients who never reach neurological experts. The different age-specific incidence profile and results from complementary analysis showing the highest risk among women aged  $\geq 35$  years, suggest that the large UK survey [25] might contain a large proportion of women misclassified by age due to inaccurate reporting of onsets. The use of McDonald's or theoretically more sensitive mixed criteria [62] was associated with low incidence, a paradox probably explained by the fact that such criteria were applied in survey locations and study periods when MSI was low, such as the French West Indies. The high F/M ratio in the young West Indian population and stable trend are consistent with the stable F/M ratios observed for incident patients registered in Sweden over the period 1946-2005 [63].

Time-related changes in post-1985 measurements were few, with the most relevant possibly being the rise in incidence among  $\geq 35$ -year-olds. Bimodality by age at onset, as described in old surveys on black populations in the USA and recently suggested in Newcastle (Australia) for the period 1986-1996 [64], was not in evidence in our data. The explanation for both our and the Newcastle figures might conceivably lie in the capture of silent, mild MS cases by age-differential ascertainment, underlying age-differential access to neurological diagnosis bimodality in old surveys [22,65-67]. The low, extensively studied, incidences in the Faroe Islands, the modest decreasing trend in Hordaland for the 1980-1995 midpoint interval, and the occasional decline registered in Denmark [20] remain unexplained.

While substantial, several-fold variation in MSI was linked to place and only twofold variation was linked to latitude or time, such variation was not linked to more sensitive, MRI-based diagnostic criteria [33,40].

MS registration in Nordic populations, and more recently in Ferrara or Catania, shows that the magnitude of local change matches recorded international differences across longer periods and affects all age and sex groups. Improvement in diagnostic ascertainment across all ages in recent decades is evident from improved access to neurological expertise, laboratory testing and MRI, and is frequently reported in Nordic and Italian studies. The fact that earlier low incidence persists being low after prolonged survey updates in Ferrara, Catania and Hordaland, may suggest that diagnostic improvement basically affects clinically recent and mildest MS forms. Such ubiquitous factor might explain secular and post-1985 time trends in the EEA. This interpretation is difficult to reconcile with two views held by local researchers claiming a true increase in MSI: first, that suggested by Italian and mainland-based French neuroscientists, whereby the increase is said to be attributable to the biological impact of changes in women's life-style [10,23,31,44]; second, that relatively restricted to returning continental immigration, reported in the French West Indies as a lagged phenomenon imported from a higher-risk environment [8,68]. Major reasons for rejecting such interpretations or modulating them in favour of better detection in mild cases are: (1) that the increase in MSI among women or older women is, if anything, restricted to single surveys (not seen here), and that changes in EU women's lifestyles (e.g., occupational) were generalised and predated studies on Scandinavian populations not showing such an increase, (<http://www.ilo.org>); (2) that rising MSI in the French West Indies pertains to particularly severe forms [8,69], thus potentially representing the tip of the iceberg already uncovered in the majority of other surveyed EEA populations, and (3) rising MSI is seen



**Figure 6** Outline of the framework for registry-based MS monitoring on different EEA populations, assuming stable annual MSI (N onsets per year) and MS diagnostic improvement secondary to synergistic effects of improved access to neurological expertise (NE), CSF oligoclonal bands, neurophysiological tests and visual evoked potentials (CSF-EP), and magnetic resonance imaging (MRI).

in men. Disregarding potential effects of D Vitamin dietary or childhood hygienic changes, race and latitude, we would prefer to propose that increased population concern about MS symptoms, referral and access to neurological expertise and, recently, to technology acting on stable MSIs might account for the entire EEA pattern, particularly due to the increasing proportion of women active in non-domestic occupational work among those of working age in EEA-surveyed populations. The geographically and time-related decreasing differences in MSI in the EEA by asymptotic trend towards an incidence of 5-7 per 100,000, may suggest that MS appears to behave invariantly with respect to time and space at a stage characterised by improvements in diagnosis and treatment, and by the loss of the natural history due to the widespread use of immune-modulatory treatments that are partly effective and not free of side-effects [70,71]. MS diagnostic functions at EEA might mirror the parallel logarithmic or sigmoid functions outlined in Figure 6. Such pattern defines a framework that is inevitably present in different approaches (surveys, registries, monitoring systems), potentially providing what are apparently diverging but are, in reality, consistent results on different patients. On combining worldwide data from 38 incidence periods reported in 1966-2007, i.e. the global longitudinal approach, Alonso and Hernan [25] describe increasing time-trends for incidence and F/M ratios attenuated after 1980, findings that are consistent with ours. Register-based, calendar-time-limited incident approaches (see the post-1985 window in Figure 6) and prevalence approaches [72] accumulate an increasing

proportion of frequently treated cases detected in high-incidence settings.

Given the suggested difficulties found in measuring MSI, it would appear that the proposal of a pilot surveillance system active under suspect alarm conditions, similar for instance to those designed and tested for Guillain-Barré syndrome [73], may not be opportune for a number of reasons (lack of reported outbreaks or an expected preventive response, problems managing suspected cases), at least until MSI levels exceed those described for Nordic populations or new aetiological agents are identified. Instead, some of the existing monitoring alternatives appear to be reasonable, subject to being population- rather than hospital-based. Fortunately, there is long experience of monitoring EEA populations.

## Conclusions

We conclude that the reported rising incidence of MS in the EEA might be attributable to improved ascertainment and that population-based MS monitoring by selected centres may be useful.

## Competing interest

The authors declare that there are no conflicts of interest. Enrique Alcalde-Cabero's work was partly funded by the above-mentioned grant from Biogen Idec.

## Authors' contributions

E Alcalde-Cabero contributed to the design of the methods and protocols, refined and managed the study database, and conducted preliminary tabulations and statistical analyses; J Almazán-Isla supervised data collection and data entry; J. de Pedro-Cuesta conceived the study, coordinated the research team, and collaborated with E Alcalde on the draft of the first manuscript. All authors contributed by commenting on the manuscript.

## Acknowledgements

This study was made possible by the fact that a number of authors of reported studies provided supplementary data on the reported numerators and population figures, and revised the results submitted. Accordingly, the authors of this study are most grateful to: Alstadhaug K.B., Norway; Granieri E. and Nicoletti A., Italy; Debouverie M. and Cabre P., France; Sundström P., Sweden; and Joensen P., Faroe Islands, Denmark. Thanks must likewise go to Javier Damian and Leszek Stawiarz for invaluable comments, to Marta Valente at Biogen Idec, Lisbon, for support received, and Michael Benedict for his help with the review and revision of the English-language version of the manuscript.

## Author details

<sup>1</sup>National Centre for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, and Consortium for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Av Monforte de Lemos 5, Madrid 28029, Spain. <sup>2</sup>Neurology Department, Puerta de Hierro Clinic, Madrid Autonomous University, Majadahonda, Spain. <sup>3</sup>Neurology Department, Santa Maria Hospital, Av. Prof. Egas Moniz, Lisbon 1600-001, Portugal.

Received: 16 January 2013 Accepted: 4 June 2013  
Published: 12 June 2013

## References

- Fogdell A, Olerup O, Fredrikson S, Vrethem M, Hillert J: **Linkage analysis of HLA class II genes in Swedish multiplex families with multiple sclerosis.** *Neurology* 1997, **48**:758–762.
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, Dilthey A, Su Z, Freeman C, Hunt SE, et al: **Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.** *Nature* 2011, **476**:214–219.
- Baranzini SE, Nickles D: **Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data.** *Curr Opin Neurol* 2012, **25**:239–245.
- Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Soderstrom M, Stawiarz L, Link H: **Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis.** *J Neurol Sci* 2000, **181**:56–64.
- Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Lopez-Abente G, Link H: **Birth cohort effects in multiple sclerosis.** *Ann Epidemiol* 2003, **13**:252–260.
- Hawkes CH, Macgregor AJ: **Twin studies and the heritability of MS: a conclusion.** *Mult Scler* 2009, **15**:661–667.
- Gale CR, Martyn CN: **Migrant studies in multiple sclerosis.** *Prog Neurobiol* 1995, **47**:425–448.
- Cabre P: **Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies.** *J Neurol Sci* 2009, **286**:58–61.
- Benito-Leon J: **Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing?** *Neuroepidemiology* 2011, **36**:148–149.
- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Messina S, Bruno E, Quattrocchi G, Laia P, Cilia S, Mostile G, Marziolo R, et al: **Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30-year survey.** *Mult Scler* 2011, **17**:273–280.
- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H: **Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study.** *Neurology* 2004, **63**:838–842.
- Flachenecker P, Stuke K: **National MS registries.** *J Neurol* 2008, **255** (Suppl 6):102–108.
- Ahlgren C, Oden A, Toren K, Andersen O: **Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations.** *Acta Neurol Scand* 2009, **119**:313–320.
- Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva L, Bufill E, Cano A, Carmona O, Escartin A, Marco M, Moral E, et al: **Multiple sclerosis epidemiological situation update: pertinence and set-up of a population based registry of new cases in Catalonia.** *Rev Neurol* 2010, **50**:623–633.
- Bardage C, Persson I, Orqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F: **Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden.** *BMJ* 2011, **343**:d5956.
- de Sa J, Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Sempere A, de Pedro-Cuesta J: **Capture-recapture as a potentially useful procedure for assessing prevalence of multiple sclerosis: methodologic exercise using portuguese data.** *Neuroepidemiology* 2012, **38**:209–216.
- Esbjerg S, Keiding N, Koch-Henriksen N: **Reporting delay and corrected incidence of multiple sclerosis.** *Stat Med* 1999, **18**:1691–1706.
- Thygesen LC, Keiding N, Koch-Henriksen N: **Evaluating a parametric model to correct multiple sclerosis incidence for reporting delay.** *Stat Med* 2011, **30**:896–898.
- Joensen P: **Multiple sclerosis: variation of incidence of onset over time in the Faroe Islands.** *Mult Scler* 2011, **17**:241–244.
- Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Hyllested K: **Incidence of multiple sclerosis in Denmark 1948-1982: a descriptive nationwide study.** *Neuroepidemiology* 1992, **11**:1–10.
- Kurtzke JF, Heltberg A: **Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome.** *J Clin Epidemiol* 2001, **54**:1–22.
- Poskanzer DC, Schapira K, Miller H: **Epidemiology of multiple sclerosis in the counties of Northumberland and Durham.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1963, **26**:368–376.
- Debouverie M: **Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France.** *J Neurol Sci* 2009, **286**:14–17.
- Krokki O, Bloigu R, Reunanen M, Remes AM: **Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland.** *Mult Scler* 2011, **17**:133–138.
- Alonso A, Hernan MA: **Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review.** *Neurology* 2008, **71**:129–135.
- Celius EG, Vandvik B: **Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period.** *Eur J Neurol* 2001, **8**:463–469.
- Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Marchi D, Murgia SB, Ticca A, Pugliatti M, Murgia B, Rosati G: **The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province.** *Neurology* 2000, **55**:842–848.
- Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, Tiberio M, Calabrese M, Ermani M, Davetog F, De Zanche L, Garbin E, Verdelli F, et al: **Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey.** *Mult Scler* 2003, **9**:387–392.
- Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, Tharyan P, Colford JM Jr: **Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide.** *Natl Med J India* 2004, **17**:86–95.
- Alstadhaug KB, Olavsen J, Salvesen R: **[Occurrence of multiple sclerosis in Nordland, 1970-1999].** *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005, **125**:431–433.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F: **Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France.** *Mult Scler* 2007, **13**:962–967.
- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Sorbello V, Reggio E, Maimone D, Zappia M, Reggio A: **Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily.** *Neurology* 2005, **65**:1259–1263.
- Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, et al: **Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia.** *Mult Scler* 2011, **17**:1282–1289.
- Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, Tola MR, Caniatti L, Govoni V, Fainardi E, Casetta I: **Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend.** *J Neurol* 2007, **254**:1642–1648.
- Granieri E, Monaldini C, De Gennaro R, Guttmann S, Volpini M, Stumpo M, Fazio P, Casetta I: **Multiple sclerosis in the Republic of San Marino: a prevalence and incidence study.** *Mult Scler* 2008, **14**:325–329.
- Guidetti D, Cavalletti S, Merelli E, Zanoni P, Simonazzi P, Sola P, Solime F: **Epidemiological survey of multiple sclerosis in the provinces of Reggio Emilia and Modena, Italy.** *Neuroepidemiology* 1995, **14**:7–13.
- Sundstrom P, Nystrom L, Forsgren L: **Incidence (1988-97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003, **74**:29–32.
- Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingle R, Compston DA, Robertson NP: **Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009, **80**:386–391.
- Grimaldi LM, Salemi G, Grimaldi G, Rizzo A, Marziolo R, Lo Presti C, Maimone D, Savettieri G: **High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy.** *Neurology* 2001, **57**:1891–1893.
- Joensen P: **Multiple sclerosis incidence in the Faroe Islands 1986-2007.** *Acta Neurol Scand* 2010, **121**:348–353.
- Ragonese P, Salemi G, D'Amelio M, Gammino M, Aridon P, Savettieri G: **Multiple sclerosis in southern Europe: Monreale City, Italy. A twenty-year follow-up incidence and prevalence study.** *Neuroepidemiology* 2004, **23**:306–309.

42. Salemi G, Ragonese P, Aridon P, Scola G, Saporito V, Conte S, Savettieri G: **Incidence of multiple sclerosis in Bagheria City, Sicily, Italy.** *Neurol Sci* 2000, **21**:361–365.
43. Granieri E, Malagu S, Casetta I, Tola MR, Govoni V, Paolino E, Monetti VC: **Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara.** *Arch Neurol* 1996, **53**:793–798.
44. Nicoletti A, Lo Bartolo ML, Lo FS, Cocuzza V, Panetta MR, Marletta C, Ciancio MR, Cataldi ML, Patti F, Reggio A: **Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily.** *Neurology* 2001, **56**:62–66.
45. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastu MI, Murgia B, Mannu L, Sanna G, Rosati G: **Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk.** *Acta Neurol Scand* 2001, **103**:20–26.
46. Eliasdottir OJ, Olafsson E, Kjartansson O: **Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002–2007: a population-based study.** *Mult Scler* 2011, **17**:909–913.
47. Cavalletti S, Merelli E, Cavazzuti M, Guidetti D: **Frequency of MS in the province of Modena, 1970–1990.** *Acta Neurol Scand* 1994, **90**:377–381.
48. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Hernan MA: **Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom : findings from a population-based cohort.** *J Neurol* 2007, **254**:1736–1741.
49. Benediktz J, Stefansson M, Guomundsson J, Jonasdottir A, Fossdal R, Gulcher J, Stefansson K: **The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study.** *Clin Neurol Neurosurg* 2002, **104**:208–210.
50. Gronlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Gronning M, Mellgren SI: **Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population.** *J Neurol* 2000, **247**:129–133.
51. Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM: **A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway.** *Neurology* 2006, **66**:182–186.
52. Midgard R, Riise T, Svanes C, Kvale G, Nyland H: **Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age-period-cohort analysis.** *Brain* 1996, **119**(Pt 1):203–211.
53. Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA: **Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece.** *Eur Neurol* 2003, **49**:8–12.
54. Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, Sotgiu S, Satta WM, Mannu L, Sanna G, Rosati G: **Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia.** *Neuroepidemiology* 2005, **25**:129–134.
55. Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, Midgard R: **Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of Eastern Norway.** *Acta Neurol Scand* 2011, **124**:250–257.
56. Rosati G, Aiello I, Pirastu MI, Mannu L, Sanna G, Sau GF, Sotgiu S: **Epidemiology of multiple sclerosis in Northwestern Sardinia: further evidence for higher frequency in Sardinians compared to other Italians.** *Neuroepidemiology* 1996, **15**:10–19.
57. Mallada-Frechin J, Matias-Guiu GJ, Martin R, Lopez-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltran I, Molto JM, Falip R, Abellan-Miralles I: **Multiple sclerosis incidence in the Alcoi Health district. 12-year-long study (1986–1997).** *Rev Neurol* 2000, **30**:1128–1131.
58. Modrego PJ, Pina MA: **Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain.** *J Neurol Sci* 2003, **216**:89–93.
59. Sumelahti ML, Tienari PJ, Hakama M, Wikstrom J: **Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003, **74**:25–28.
60. Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M: **Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey.** *Neuroepidemiology* 2008, **30**:167–173.
61. Fernandez O, Fernandez V, Arbizu T, Izquierdo G, Bosca I, Arroyo R, Garcia Merino JA, de RE: **Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study).** *J Neurol* 2010, **257**:1500–1507.
62. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.** *Ann Neurol* 2011, **69**:292–302.
63. Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM: **Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSReg).** *Mult Scler* 2013, **19**:46–52.
64. Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG: **Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study.** *J Neurol Sci* 2003, **213**:1–6.
65. Alter M: **Multiple sclerosis in the Negro.** *Arch Neurol* 1962, **7**:83–91.
66. Fischman HR: **Multiple sclerosis: a two-stage process?** *Am J Epidemiol* 1981, **114**:244–252.
67. Fischman HR: **Multiple sclerosis: a new perspective on epidemiologic patterns.** *Neurology* 1982, **32**:864–870.
68. Cabre P: **Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience.** *J Neurol Sci* 2007, **262**:117–121.
69. Jeannin S, Deschamps R, Chaussou N, Cabre P: **Response to interferon-Beta treatment in afro-caribbeans with multiple sclerosis.** *Mult Scler Int* 2011, **2011**:950126.
70. Mancardi GL, Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, Popoli P, Rossi P, Savettieri G, Tola MR, et al: **Three years of experience: the Italian registry and safety data update.** *Neurol Sci* 2011, **31**(Suppl 3):295–297.
71. Piel F, Holmen C, Hillert J, Olsson T: **Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study.** *Neurol Sci* 2011, **31**(Suppl 3):289–293.
72. Ahlgren C, Oden A, Lycke J: **High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden.** *Mult Scler* 2011, **17**:901–908.
73. Cuadrado JL, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillan CA, Diaz M, Duarte J, Fernandez MD, Fernandez O, Garcia-Lopez F, Garcia-Merino A, et al: **Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barre syndrome in Spain, 1998–1999: the view from a sentinel network of neurologists.** *Neurol Sci* 2004, **25**:57–65.

doi:10.1186/1471-2377-13-58

**Cite this article as:** Alcalde-Cabero et al.: Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985–2009: the framework for monitoring. *BMC Neurology* 2013 **13**:58.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## Anexo 6

# ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS

### A CUMPLIMENTAR EN EL CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Fecha de Notificación: / / (día/mes/año)	Nº Identificación Registro:	
CA: N° Caso CA:	Nº Identificación Europeo:	

### CONSULTAR LA GUÍA PARA LA DECLARACIÓN DE CASO

#### A.- DECLARANTE

- 1) Nombre y Apellidos:
- 2) Servicio:  3) Hospital:  4) Teléfono:
- 5) Municipio:  6) Provincia:

#### B.- FILIACIÓN DEL ENFERMO

- 7) Apellidos: 1º:  2º:  Nombre:
- 8) Fecha de nacimiento: / /  
(0 = desconocido) (día/mes/año) Sexo: Varón ☐ Mujer ☐
- 9) Dirección de residencia habitual:   
Municipio:  Provincia:  C.P.:
- 10) Teléfono de contacto:
- 11) País de nacimiento:
- 12) País de residencia al comienzo de la enfermedad:
- 13) Provincia española de residencia al comienzo de la enfermedad:
- 14) Actividad laboral habitual más reciente:

#### C.- MANIFESTACIONES CLÍNICO-NEUROLÓGICAS

- 15) Fecha primeros síntomas: / /  
(día/mes/año) (0 = Desconocido)
- 16) Fecha diagnóstico clínico: / /  
(día/mes/año) (0 = Desconocido)
- 17) **PATRÓN CLÍNICO DE COMIENZO**  
(elegir predominante)
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Deterioro cognitivo<br>rápidamente progresivo | <input type="checkbox"/> Heidenhain      |
| <input type="checkbox"/> Demencia progresiva                           | <input type="checkbox"/> Perfil vascular |
| <input type="checkbox"/> Sólo psiquiátrica                             | <input type="checkbox"/> Extrapiramidal  |
| <input type="checkbox"/> Sólo cerebelosa                               | <input type="checkbox"/> No conocido     |
- 18) **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**  
(señalar todas las que aparezcan)
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Cuadro neuropsiquiátrico                      | <input type="checkbox"/> Signos extrapiramidales |
| <input type="checkbox"/> Deterioro cognitivo<br>rápidamente progresivo | <input type="checkbox"/> Signos piramidales      |
| <input type="checkbox"/> Trastorno sensorial<br>doloroso persistente   | <input type="checkbox"/> Mutismo acinético       |
| <input type="checkbox"/> Alt. cerebelosa/ Ataxia                       | <input type="checkbox"/> Alt. visual/ oculomotor |
| <input type="checkbox"/> Distonia                                      | <input type="checkbox"/> Mioclonias              |
| <input type="checkbox"/> Otros (especificar): <input type="text"/>     | <input type="checkbox"/> Corea                   |

#### D.- DATOS GENÉTICOS

19) ¿Se ha identificado al menos 1 caso de ECJ definitivo o probable en familiar consanguíneo de **primer grado**? ☐ No ☐ Sí ☐ No consta

20) Mutación PRNP específica de enfermedad.

☐ No ☐ Sí ☐ Resultado pendiente ☐ Test no realizado

Descripción de la mutación PRNP:

21) Polimorfismo del codón 129:

☐ MM ☐ MV ☐ VV  
☐ Resultado pendiente ☐ Test no realizado

#### E.- ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG) (ver guía, sección E)

22) ¿EEG Típico? ☐ No ☐ Sí ☐ No realizado ☐ No consta

23) Datos disponibles para la clasificación del EEG:

☐ Informe Hospital de origen ☐ EEG visto por el personal de vigilancia ☐ EEG no realizado

24) Criterios de interpretación de EEG:

☐ Criterios OMS ☐ Otros criterios ☐ EEG no revisado ☐ EEG no realizado ☐ No consta

#### F.- TEST RT QuIC

25) Positivo en LCR ☐ No ☐ Sí ☐ No realizado ☐ No consta  
☐ Resultado dudoso ☐ Técnicamente ininterpretable ☐ Resultado pendiente

26) Positivo en otro tejido ☐ No ☐ Sí ☐ No realizado ☐ No consta  
☐ Resultado dudoso ☐ Técnicamente ininterpretable ☐ Resultado pendiente

Si es positivo, especifique tejido:

#### G.- LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

27) LCR Normal (Células, proteínas, glucosa) ☐ No ☐ Sí ☐ No realizado ☐ No consta

28) ¿Hay proteína 14-3-3 en LCR? ☐ No ☐ Sí ☐ No realizado ☐ No consta  
☐ Resultado dudoso ☐ Técnicamente ininterpretable  
☐ Resultado pendiente

#### H.- RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN)

29) Hallazgos en RMN: ☐ RM normal ☐ RM patológica ☐ RM no realizada

30) Informe de RMN a cargo de: ☐ Hospital de origen ☐ Personal de vigilancia ☐ No consta

31) Anomalías inespecíficas en RMN: ☐ No ☐ Sí ☐ No consta

32) Atrofia: ☐ No ☐ Sí ☐ No consta

33) Hiperseñal en caudado y putamen: ☐ No ☐ Sí ☐ No consta

34) Hiperseñal en dos regiones corticales (temporal, parietal u occipital): ☐ No ☐ Sí ☐ No consta

35) Hiperseñal en tálamo posterior mayor que en otras áreas en RM: ☐ No ☐ Sí ☐ No consta  
Si afirmativo, especifique si clara hiperseñal bilateral en pulvinares ☐ No ☐ Sí

#### I.- TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

36) ☐ TAC normal ☐ TAC patológica ☐ TAC no realizada ☐ No consta

Si la TAC es patológica, especifique:

## J.- DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

37) Biopsia Amigdalas: ☐ No realizada ☐ Realizada ☐ No consta  
Si realizada: Inmunohistoquímica: ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta  
Western Blot para PrP ☐ Negativo ☐ Positivo ☐ No concluyente ☐ No consta

38) Biopsia Cerebral ☐ No realizada ☐ Realizada ☐ No consta  
Si realizada: Técnicas convencionales ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta  
Inmunohistoquímica ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta  
Western Blot para PrP ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta

39) Estudio Postmortem: ☐ No realizado ☐ Realizado ☐ No consta  
Si realizado: ☐ Limitado a cavidad craneal ☐ Extendido  
Principales zonas anatómicas de afectación (gliosis, pérdida neuronal, espongiosis) según informe (especificar):   
Técnicas convencionales ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta  
Confirmación Inmunohistoquímica ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta  
Confirmación Western blot para PrP ☐ Negativa ☐ Positiva ☐ No concluyente ☐ No consta  
Si es positiva especifíquese patrón de glicoformas:  
☐ Tipo1 ☐ Tipo 2 ☐ Tipo 3 ☐ Tipo 4 ☐ Otro:

## K.- FALLECIMIENTO Y OTROS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

40) ¿Ha fallecido? ☐ No ☐ Sí ☐ No consta  
A respuesta afirmativa especificar: Fecha de muerte:  /  /   
(día/mes/año)  
Fecha Desconocida: ☐

41) ¿Ha sido visitado el enfermo en vida por el coordinador clínico de la CA o por personal de vigilancia?  
☐ No ☐ Sí ☐ No consta

42) ¿Pendiente de algunos resultados para la clasificación diagnóstica definitiva? ☐ No ☐ Sí

## L.- CLASIFICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO. (ver guía, sección L)

43) Clasificación clínico-etiológica: ☐ ECJ Esporádica ☐ ECJ Familiar  
☐ ECJ Yatrogénica ☐ Variante ECJ  
☐ SGS ☐ IFL  
☐ No consta

44) Durante el seguimiento, ¿se excluyen los anteriores diagnósticos? ☐ No ☐ Sí  
Si afirmativo, especifique el nuevo:

45) Clasificación de probabilidad según criterios diagnósticos para ECJ:  
☐ Confirmada ☐ Probable ☐ Posible  
☐ No ECJ ☐ No consta



## M- FACTORES DE RIESGO Y / O DE INTERÉS EN SALUD PÚBLICA

### M1.- FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN ACCIDENTAL:

46) Implante biológico de duramadre ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Año:

47) Otros implantes biológicos: ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Año:

Si afirmativo, especificar tipo:

48) Intervenciones o tratamientos con agujas. (Punción lumbar, EMG, Acupuntura, tatuajes, etc.)

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Año:

Si afirmativo, especificar:

49) ¿Cuántas veces ha sido operado en los últimos 10 años?

50) Receptor de hormonas biológicas: ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

Si afirmativo, especificar:

Año de la primera administración:

51) ¿Ha recibido transfusiones de sangre y/o hemoderivados antes del diagnóstico de la enfermedad?

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

Si afirmativo, especificar:

**Fecha de transfusión Centro donde fue transfundido**

/  /

/  /

/  /

/  /

**Componente transfundido**

Sangre Total ☐ Plasma ☐ Plaquetas ☐ Hematíes ☐

Sangre Total ☐ Plasma ☐ Plaquetas ☐ Hematíes ☐

Sangre Total ☐ Plasma ☐ Plaquetas ☐ Hematíes ☐

Sangre Total ☐ Plasma ☐ Plaquetas ☐ Hematíes ☐

### M2.- FACTORES DE RIESGO OCUPACIONAL:

52) ¿Ha ejercido ocupación que implique exposición a pacientes o tejidos humanos?

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

En caso afirmativo: -Especifique código:  -Número de años expuesto:

(1=Medicina, 2=Cirugía, 3=Anatomía patológica, 4=Odontología, 5=DUE/ATS, 6=Auxiliar de clínica hospitalaria, 7=Auxiliar de Atención Primaria, 8=Auxiliar de odontología, 9=Trabajador de ambulancia, 10=Fisioterapeuta, 11=Trabajador de laboratorio clínico, farmacéutico o de investigación, 12=Personal auxiliar (celador...), 13=Otro, Especifique)

Si otro, especifique:

53) Exposición ocupacional a animales o tejidos de animales

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

En caso afirmativo: -Especifique código:  -Número de años expuesto:

(1=Ganadero, 2=Cazador, 3=Veterinario, 4=Taxidermista, 5=Criador de perros, 6=Matarife, 7=Procesador de carne o comida, 8=Carnicero, 9=Trabajador del cuero o animales de piel utilizable, 10=Otro, especifique)

Si otro, especifique:

### M3.- FACTORES DE RIESGO FAMILIAR:

54) Antecedentes familiares de ECJ: ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Parentesco:

55) Antecedentes familiares de demencia: ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Parentesco:

56) Antecedentes familiares de Parkinson: ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Parentesco:

**M4.- OTROS FACTORES DE INTERÉS:**

57) ¿Ha sido donante de sangre? ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta Año/s:

Si afirmativo, especificar:

**Fecha de la donación**

**Centro donde pudo donar**

/  /

/  /

/  /

/  /

58) ¿Ha sufrido algún traumatismo craneal con pérdida de conciencia en los últimos 10 años?

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

59) ¿Ha sufrido alguna mordedura de animal en los últimos 10 años? ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

60) Exposición NO ocupacional a animales o tejidos animales

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

En caso afirmativo especifique:

Número de años expuesto:

61) Estancia en Reino Unido acumulada mayor de 6 meses entre 1985-1996 ☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

62) Otros factores de riesgo que considere de interés (consumo de vísceras, ojos, sesos, etc.)

☐ No ☐ Sí ☐ No Consta

En caso afirmativo especifique:

**N.- COMENTARIOS ADICIONALES**

## **GUÍA PARA CUMPLIMENTAR LA ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE DECLARACIÓN DE CASO DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME TRANSMISIBLE HUMANA**

En las respuestas, salvo indicación expresa en el cuestionario, señalar con una “x” la adecuada. Es fundamental **no dejar ningún ítem sin contestar**.

### **A. Declarante (Ítems 1-6)**

Persona que realiza la declaración del caso. Incluye datos particularmente necesarios a efectos de seguimiento.

### **B. Filiación del enfermo (Ítems 7-14)**

**Ítem 8.** Cuando se desconozca alguno de los detalles de la fecha, poner “0”. Por ejemplo, si se desconoce el día de la fecha de nacimiento de un caso que se sabe nació en Agosto de 1947: 00 / 08 / 1947.

**Ítem 14.** Actividad laboral habitual previa a la jubilación, en su caso.

### **C. Manifestaciones clínico-neurológicas (Ítems 15-18)**

**Ítems 15 y 16.** Cuando se desconozca alguno de los detalles de la fecha, poner “0”. Por ejemplo, si se desconoce el día y mes de los primeros síntomas en un caso que se sabe inició la clínica en 2016: 00 / 00 / 2016

**Ítem 19.** Un único y predominante patrón de comienzo.

**Ítem 18.** Se refiere a las manifestaciones de la enfermedad neurológica identificable como encefalopatía espongiforme, aunque existan otras enfermedades neurológicas concomitantes. Deben ser recogidas a partir de los datos que proporcione el médico (a ser posible, un neurólogo) que diagnostica al enfermo o sospecha la presencia de esta enfermedad. El patrón clínico, tanto de comienzo como de enfermedad establecida, puede no ser claro o exclusivo. En las respuestas es necesario señalar cada una de las múltiples manifestaciones de enfermedad establecida identificadas. Estas últimas, aunque aparentemente redundantes, son necesarias para posteriormente aplicar los criterios diagnósticos (ver sección K. Clasificación del diagnóstico).

### **D. Datos genéticos (Ítems 19-21)**

**Ítem 20.** Describir la mutación hallada si la respuesta anterior fue “Sí”.

**Ítem 21.** “MM” significa “homocigoto para metionina”; “MV”, heterocigoto; “VV”, homocigoto para valina.

### **E. Electroencefalograma (EEG) (Ítems 22-24)**

Se considera típico cuando aparecen complejos periódicos generalizados.

El factor más importante a tener en cuenta antes de rellenar estos ítems es la seguridad de que los complejos periódicos típicos del EEG de la ECJ han sido correctamente identificados. Las opciones, que para ello se ofrecen, son varias y dependen, en primer lugar, de que el EEG se haya realizado en condiciones adecuadas y, en segundo lugar, de los criterios utilizados para su clasificación como *típico*. Lo más adecuado es que el electroencefalografista o neurólogo aplique los criterios de Steinhoff y Knight. Si se considera adecuado, se puede adjuntar a este formulario una copia del fragmento del EEG que el notificante considere representativo.

### **F.- Test RT QuIC (ítems 25-26)**

Se considera caso probable cuando el resultado de este test es positivo en paciente con deterioro neurológico progresivo.

### **G. Líquido cefalorraquídeo (LCR) (Ítems 27- 28)**

La opción “*técnicamente ininterpretable*” en resultados del test de la proteína 14-3-3 incluye resultados inciertos por problemas en la técnica de obtención y/o procesamiento del LCR, por ejemplo, LCR hemático por punción lumbar traumática.

## **H. Resonancia magnética (RMN) (Ítems 29- 35)**

En la ECJ esporádica es frecuente encontrar, en frecuencias potenciadas en T2 o en fases de densidad protónica o fases FLAIR o en Difusión, una hiperseñal de caudado y putamen. A partir de enero de 2017, se debe considerar también la hiperseñal en al menos dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en DWI o en FLAIR.

Frente a ello, en la vECJ se ha descrito en la RMN craneal una hiperintensidad bilateral en el tálamo posterior, correspondiente a la región del pulvinar que se encuentra en la mayoría de los casos.

## **I. Tomografía axial computerizada (TAC) (Ítem 36)**

Aunque no tiene valor para la clasificación de EETH, permite el diagnóstico diferencial con otras patologías.

## **J. Datos anatomopatológicos (Ítems 37- 39)**

## **K. Fallecimiento y otros aspectos diagnósticos (Ítems 40- 42)**

**Ítem 40.** El momento del fallecimiento determina la duración de la enfermedad, que es fundamental para reclasificar, por su duración superior a los dos años desde el inicio de síntomas, los casos que cumplen criterios de posible ECJ.

## **L. Clasificación del diagnóstico (Ítems 43- 45)**

**Ítem 43.** Se tendrán en cuenta los criterios de clasificación de la OMS.

## **M. Factores de riesgo y/o de interés en salud pública (Ítems 46- 62)**

Los factores de riesgo contemplados tienen desigual importancia a efectos de causa del caso. Algunos de los apartados relacionados con la posible yatrogenia (por ejemplo los relativos a implantes de duramadre o recepción de hormonas de origen humano) son fundamentales. Las exposiciones ocupacionales no están consideradas como de riesgo primario pero en el contexto actual es importante su filiación, aún siendo grosera, como medida de exposición.

### **M1.- Factores de riesgo de transmisión accidental (Ítems 46-51)**

**Ítem 51.** Si la respuesta es afirmativa, es necesario ampliar información para la Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia especificando fecha, lugar y componente transfundido

### **M2.- Factores de Riesgo Ocupacional (Ítems 52-53)**

**Ítem 52.** Posible respuesta múltiple. Especificar todos los códigos y el número total de años expuesto.

**Ítem 53.** Posible respuesta múltiple. Especificar todos los códigos y el número total de años expuesto.

### **M3.- Factores de Riesgo Familiar (Ítems 54-56)**

### **M4.- Otros Factores de Interés (Ítems 57-62)**

**Ítem 57.** Si la respuesta es afirmativa es necesario ampliar información para la Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia especificando fecha y lugar.

**Ítem 60.** En el apartado de **exposición no ocupacional a animales o tejidos animales** se deberían incluir los contactos habituales (más de una vez al mes) con vacas, ovejas, caballos, animales domésticos, cerdos, animales de piel utilizable, roedores, ciervos, etc.

**Ítem 62.** Algunos estudios consultados consideran otro potencial factor de riesgo el consumo de vísceras de animales como sesos u ojos más de una vez cada tres meses.

## **N. Comentarios adicionales**

Espacio para introducir comentarios acerca del caso que completen la información en aspectos de interés o relacionados con el seguimiento.

**ECJ**

**ENCUESTA ANTECEDENTES DIETÉTICOS,  
RESIDENCIALES, LABORALES Y QUIRÚRGICOS**

## PRIMERA PARTE INFORMACIÓN GENERAL

### DATOS DE IDENTIFICACIÓN

--	--	--	--	--

1. Número Registro Nacional (no rellenar):

1.1 Nombre del paciente      1<sup>er</sup> Apellido: \_\_\_\_\_  
2° Apellido: \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_

1.2 Sexo ☐ 1=hombre  
2=mujer

1.3 Fecha de nacimiento      \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

1.4 Raza/ etnia ☐ 1=Blanco      5= Latinoamerica  
2=Norteafric/magrebí  
3=Africano otro      6=Asiático  
4=Afro-Caribeño      7=Otros

1.5 Estado Civil ☐ 1=soltero      4=divorciado  
2=casado      5=separado  
3=viudo      6=vive en pareja

1.6 Domicilio  
(*si el paciente ha fallecido, último domicilio antes de enfermar*)

Dirección. Calle / Plaza: \_\_\_\_\_

Población: \_\_\_\_\_

Provincia: \_\_\_\_\_

Código postal: \_\_\_\_\_

1.7 Nombre del médico: \_\_\_\_\_

1.8 Datos del hospital      Nombre: \_\_\_\_\_  
Calle: \_\_\_\_\_  
Población y provincia: \_\_\_\_\_  
Código postal: \_\_\_\_\_  
Nº de teléfono: \_\_\_\_\_

1.9	Número de historia clínica:	<hr/>						
1.10	Número de Seguridad Social:	<hr/>						
1.11	Nombre del médico de cabecera:	<hr/>						
	Centro de Salud:	<hr/>						
	Dirección. Calle / Plaza:	<hr/>						
	Población y provincia:	<hr/>						
	Código postal:	<hr/>						
	Nº de teléfono:	<hr/>						
1.12	Nombre del dentista / consulta :	<hr/>						
	Dirección. Calle / Plaza:	<hr/>						
	Población y provincia:	<hr/>						
	Código postal:	<hr/>						
	Nº de teléfono:	<hr/>						
1.13	Fecha de realización de la encuesta:	<hr/> / <hr/> / <hr/> (dd/mm/aaaa)						
1.14	Nombre del encuestador:	<hr/>						
1.15	Nombre del encuestado:	<hr/>						
	1 <sup>er</sup> Apellido	<hr/>						
	2º Apellido	<hr/>						
	Nombre	<hr/>						
1.16	Relación del encuestado con el paciente	<input type="checkbox"/>	1=pareja 2=hijo/hija 3=sobrino/a 4=hermano/a	5=primo/a 6=padre/madre 7=el propio paciente 8=otro				
	Si otra, especificar: <hr/>							
1.17	¿Desde qué año conoce al paciente?	<table border="1"><tr><td><hr/></td><td><hr/></td><td><hr/></td><td><hr/></td></tr></table>			<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>					
1.18	Dirección del encuestado	<hr/>						
	Calle / Plaza	<hr/>						
	Población	<hr/>						
	Provincia	<hr/>						
	Código Postal	<hr/>						
1.19	Lugar en que se realiza la encuesta:	<input type="checkbox"/>	1=hospital 2=domicilio 3=otro					

## SEGUNDA PARTE HISTORIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

### ANTECEDENTES

#### 2.1 Antecedentes quirúrgicos

Las preguntas sobre antecedentes quirúrgicos del paciente se refieren **A ANTES Y DESPUÉS DEL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD**

¿Alguna vez han practicado al paciente alguna operación, incluyendo cirugía ocular o sutura de heridas con puntos?

☐

1= Sí

2= No (según el encuestado)

*En caso afirmativo, indicar el año, hospital y tipo de operación quirúrgica:*

1.	Año: _____	Código (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Hospital: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Operación: _____		
2.	Año: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Hospital: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Operación: _____		
3.	Año: _____	Código (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Hospital: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Operación: _____		
4.	Año: _____	Código (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Hospital: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Operación: _____		
5.	Año: _____	Código (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Hospital: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Operación: _____		
6.	Año: _____	Código (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Hospital: _____	Grupo (no rellenar)	<input type="checkbox"/>
	Operación: _____		



7.	Año: _____ Hospital: _____ Operación: _____	Código (no rellenar) <input type="text"/>  Grupo (no rellenar) <input type="text"/>
8.	Año: _____ Hospital: _____ Operación: _____	Código (no rellenar) <input type="text"/>  Grupo (no rellenar) <input type="text"/>
9.	Año: _____ Hospital: _____ Operación: _____	Código (no rellenar) <input type="text"/>  Grupo (no rellenar) <input type="text"/>
10.	Año: _____ Hospital: _____ Operación: _____	Código (no rellenar) <input type="text"/>  Grupo (no rellenar) <input type="text"/>
11.	Año: _____ Hospital: _____ Operación: _____	Código (no rellenar) <input type="text"/>  Grupo (no rellenar) <input type="text"/>
12.	Año: _____ Hospital: _____ Operación: _____	Código (no rellenar) <input type="text"/>  Grupo (no rellenar) <input type="text"/>
Número total de operaciones <input type="text"/> <input type="text"/> 88 = no procede		

## 2.2 Transplantes de órganos o tejidos

¿Ha recibido el paciente algún transplante de órgano o tejido, incluyendo córnea o médula ósea?

☐

1=sí  
2=no (según el encuestado)

*En caso afirmativo*, indicar año, hospital y tejido(s) / órgano(s) recibido(s):

Hospital \_\_\_\_\_

Órgano: \_\_\_\_\_

Hospital \_\_\_\_\_

Órgano: \_\_\_\_\_

1=sí  
2=no (según el encuestado)

En caso afirmativo, indicar año  
Si no, indicar 8888

Córnea

☐

--	--	--	--

Médula ósea

☐

--	--	--	--

Riñón

☐

--	--	--	--

Hígado

☐

--	--	--	--

Otro

☐

--	--	--	--

## 2.3 Antecedentes previos al comienzo de la enfermedad

Las siguientes preguntas de esta sección se refieren a los antecedentes del paciente **PREVIOS AL COMIENZO** de la enfermedad actual

¿Tiene el paciente antecedentes de ingresos hospitalarios previos EXLUYENDO operaciones quirúrgicas e ingresos *no relacionados* con la enfermedad actual?

☐

1= sí  
2= no (según el encuestado)

*En caso afirmativo*, ¿en cuantas ocasiones ha sido ingresado en un hospital (excluyendo operaciones de cirugía)?

--	--

88=no procede

*En caso afirmativo*, indicar el nombre del hospital, fecha(s) y motivo(s) de ingreso:

Hospital:

\_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso:

\_\_\_\_\_

Motivo:

\_\_\_\_\_

Hospital:

\_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso:

\_\_\_\_\_

Motivo:

\_\_\_\_\_

Hospital:

\_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso:

\_\_\_\_\_

Motivo:

\_\_\_\_\_

Hospital:	_____
Fecha de Ingreso:	_____
Motivo:	_____
Hospital:	_____
Fecha de Ingreso:	_____
Motivo:	_____
Hospital:	_____
Fecha de Ingreso:	_____
Motivo:	_____

#### 2.4 Antecedentes odontológicos

¿Se ha realizado al paciente algún tratamiento odontológico?

☐

1=sí  
2=no (según el encuestado)  
6=sí, sólo empastes

*En caso afirmativo, describir el tratamiento(s) y fecha(s):*

Tratamiento:	Lugar	Fecha:
_____	_____	_____
Tratamiento:	Lugar	Fecha:
_____	_____	_____
Tratamiento:	Lugar	Fecha:
_____	_____	_____
Tratamiento:	Lugar	Fecha:
_____	_____	_____
Tratamiento:	Lugar	Fecha:
_____	_____	_____

#### 2.5 Transfusiones de sangre

¿Ha recibido el paciente alguna transfusión de sangre (hemoderivados o plasma)?

*En los casos sospechosos, no incluir transfusiones relacionadas con la enfermedad actual*

☐

1=sí  
2=no (según el encuestado)

En caso afirmativo, indicar año, hospital y motivo:

Año:	_____
Hospital:	_____
Motivo:	_____

Año: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

¿Ha recibido el paciente alguna transfusión de albumina o inmunoglobulina?  
*En los casos sospechosos no incluir transfusiones relacionadas con la enfermedad actual*

☐ 1=sí  
2=no (según el encuestado)

En caso afirmativo, indicar año, hospital y motivo :

Año: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

## 2.6 Donación de sangre

¿Ha donado el paciente sangre en alguna ocasión?

☐ 1=sí  
2=no (según el encuestado)

En caso afirmativo, indicar fecha(s) y lugar (es):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.7	<p>¿Ha sido el paciente diagnosticado de diabetes o enfermedad intestinal?</p> <p>(En caso afirmativo, indicar detalles)</p> <p>1=patología intestinal autoinmune; 2=diabetes insulino dependiente; 3=otra; 4=otra enfermedad intestinal; 8=no procede</p>	<div><input type="checkbox"/></div> <div>1=sí 2=no (según el encuestado)</div>
2.8	<p>¿Ha acudido el paciente a la consulta de un psiquiatra en alguna ocasión? <i>En casos sospechosos, no incluir consultas relacionadas con la enfermedad actual</i></p> <p>1= sí</p> <p>(En caso afirmativo, indicar año, nombre del psiquiatra, motivo y tratamiento)</p> <p>Año: _____</p> <p>Psiquiatra: _____</p> <p>Motivo de consulta: _____</p> <p>Tratamiento: _____</p> <p>Año: _____</p> <p>Psiquiatra: _____</p> <p>Motivo de consulta: _____</p> <p>Tratamiento: _____</p> <p>Año: _____</p> <p>Psiquiatra: _____</p> <p>Motivo de consulta: _____</p> <p>Tratamiento: _____</p>	<div><input type="checkbox"/></div> <div>2= no (según el encuestado)</div>
2.9	<p><b>Tratamiento con inyecciones</b></p> <p>¿Ha recibido el paciente algún tratamineto que implique el uso de inyecciones, por ejemplo, hormona humana del crecimiento, gonadotopina humana, insulina o tratamiento de fertilidad? <i>En casos sospechosos, no incluir tratamientos relacionados con la enfermedad actual</i></p> <p>En caso afirmativo, indicar año, tratamiento, frecuencia y motivo:</p> <p>Año: _____</p> <p>Tratamiento: _____</p> <p>Frecuencia: _____</p> <p>Motivo: _____</p>	<div><input type="checkbox"/></div> <div>1= sí 2= no (según el encuestado)</div>

**2.9**

Año: \_\_\_\_\_

Tratamiento: \_\_\_\_\_

Frecuencia: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Tratamiento: \_\_\_\_\_

Frecuencia: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Tratamiento: \_\_\_\_\_

Frecuencia: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

**2.10****Vacunaciones**

Desde principios de 1980, ¿ha sido vacunado el paciente?

☐

1= sí

2= no (según el encuestado)

Año: \_\_\_\_\_

Vacuna: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Vacuna: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Vacuna: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_

Año: \_\_\_\_\_

Vacuna: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_

**2.11****Procedimientos que implican punción de la piel**

¿Se ha hecho el paciente alguna vez un tatuaje?

☐

1= sí

2= no (según el encuestado)

¿Se ha hecho algún agujero en las orejas o piercing en el cuerpo?

☐

**2.12    Antecedentes familiares**

**Genealogía** (indicar año de nacimiento y de muerte)

**Abuelos del paciente**  
(indicar nombres y fechas de nacimiento)

**Padres y tíos del paciente**  
(indicar nombres y fechas de nacimiento)

**El paciente y sus hermanos**  
(indicar nombres y fechas de nacimiento)

**Hijos del paciente**  
(indicar nombres y fechas de nacimiento)

### 2.13 Antecedentes familiares

¿Algún familiar cosanguíneo del paciente, incluido en la genealogía anterior, murió con demencia (o sigue vivo con demencia)?

☐ 1 = sí  
2 = no (según el encuestado)  
3 = encuestado no está seguro

¿Alguno de estos familiares ha sido diagnosticado de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?

☐ 1 = sí  
2 = no (según el encuestado)  
3 = encuestado no está seguro

*En caso afirmativo*, indicar el nombre y fecha aproximada de la enfermedad:

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de la enfermedad: \_\_\_\_\_

**Confirmación de antecedente familiar de ECJ de la base de datos de vigilancia:**

☐ 1=caso definitivo 4=imposible confirmar  
2= caso probable 5=no caso  
3= caso posible 8=no procede

### 2.14 Contactos sociales

¿Ha tenido el paciente contacto social, a través de familiares, amigos o trabajo con alguien que ha desarrollado ECJ?

☐ 1 = si  
2 = no (según el encuestado)  
3 = respuesta dudosa

*En caso afirmativo*, indicar el nombre y fecha aproximada de la enfermedad:

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de la enfermedad: \_\_\_\_\_

**Confirmación de contacto social con caso de ECJ de la base de datos de vigilancia:**

☐ 1=caso definitivo 4=imposible confirmar  
2= caso probable 5=no caso  
3= caso posible 8=no procede

### 2.15 Antecedentes dietéticos

1=sí ; 2=no (según el encuestado)

¿Ha sido alguna vez el paciente vegetariano durante un periodo de un año o más?

☐

*En caso afirmativo*, ¿durante qué periodo(s) fue vegetariano? ¿comió algo de carne o pescado durante ese tiempo?

---

---

---

---

---



**2.15**  
**Bis**

¿Comió alguna vez los alimentos que se enumeran a continuación entre los años 1990 y 2000? *En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia?, ¿en qué periodo?*

	1= sí 2= no 3= respuesta dudosa 8=no sabe	<b>Frecuencia</b> Pedir al encuestado que indique la frecuencia más aproximada a las que se muestran en la hoja	<b>Periodo</b> 1=1990-1995 2=1996-2000 3=ambos 4=dudoso 8=no procede
Sesos de vacuno	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sesos de cordero/oveja	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Salchichas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hamburguesas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casquería 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casquería 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casquería 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Casquería 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otros preparados comerciales con carne (lasaña...)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Especificar _____		
	_____		





2.18 ANTECEDENTES LABORALES (empezar con el trabajo más reciente y continuar hacia atrás)

	Desde (dd/mm/aaaa)	Hasta (dd/mm/aaaa)	Nombre de la empresa	Localidad	Descripción del trabajo
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					

2.19	Resumen de datos laborales	1=alguna vez 2=nunca	Número de años transcurridos desde el último trabajo al comienzo (88=no procede)
	medicina/paramedicina /enfermería/odontología/otros sanitarios	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Laboratorios veterinarios	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Laboratorios farmacéuticos	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Otros laboratorios de investigación	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Granja de animales / veterinaria	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Industria cárnica (carnicería/mataderos/fábricas de procesado, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Industria de alimentación/catering	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Hamburguesería o restaurante de comida rápida en el que comiera	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Otros trabajos con productos animales (por ej. trabajador del cuero)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

**POLIRRADICULITIS AGUDA EN POBLACIONES ESPAÑOLAS 2009-2011**

**ESTUDIO MULTICENTRICO PROSPECTIVO ORIENTADO A LA VIGILANCIA DE  
EFECTOS ADVERSOS POST-VACUNACIONES ANTIGRIPALES**

**PLAN DE TRABAJO**

Versión 20 Noviembre 2009

Número de centro\_\_\_\_\_

El **objetivo general** de este estudio es la detección de reacciones adversas a diversas vacunaciones antigripales en las campañas de 2009 y 2010 de gripe estacional o A H1N1, clínicamente similares o idénticas a la polirradiculitis aguda o síndrome de Guillain-Barré (SGB). Sirvan de introducción al tema (a) las consideraciones históricas de antecedentes de este tipo en los Estados Unidos en 1976-1977 (1), (b) el conocimiento de la epidemiología del síndrome en una serie de poblaciones residentes en determinadas zonas de la geografía española (2) y (c) la existencia de un sistema de vigilancia epidemiológica, en el que participan 11 hospitales públicos españoles, que preveía esta posible necesidad (3). El **objetivo prioritario** consiste en detectar en el menor tiempo posible (incluso horas tras el comienzo clínico) la existencia de casos de SGB postvacunales facilitando así la posible actuación en consecuencia de las autoridades sanitarias.

A tal efecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Instituto de Salud Carlos III han diseñado un plan de actuación adecuado a esos objetivos, a través de un convenio de colaboración interinstitucional. Asimismo se ha confirmado la participación de todos los servicios o secciones (en adelante unidades) de neurología del sistema de vigilancia, y actualizado la lista de neurólogos responsables.

La **metodología** de trabajo del sistema de vigilancia está descrita en la publicación citada específica (3). Básicamente los neurólogos participantes recogerán todos los casos incidentes de sospecha o evidencia de síndrome de Guillain-Barré en personas de edad igual o superior a 20 años que sean atendidos por la unidad de neurología de forma ambulatoria o tras ingreso hospitalario, recogiendo, previa obtención de consentimiento informado (Anexo 1), la información previamente establecida de forma estandarizada en un formulario de notificación (Anexo 2) que incluye: algunos datos personales del paciente, antecedentes de enfermedades o circunstancias que han sido relacionadas con la aparición del síndrome y una somera descripción del cuadro clínico. La sospecha y/o la confirmación diagnóstica se notificará al Área de Epidemiología Aplicada del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III ([jpedro@isciii.es](mailto:jpedro@isciii.es) fax 913877815). Una vez confirmado por parte del CNE con el neurólogo responsable y por la vía mas adecuada para garantizar la confidencialidad de la información, tanto el nombre y apellidos como el número de la tarjeta sanitaria del paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se responsabilizará de recabar y certificar de la Comunidad Autónoma correspondiente la fecha de vacunación y los detalles de la vacuna recibida. En base a los datos disponibles y en ausencia de reacciones adversas de este tipo asociadas a la vacunación, se esperan registrar unos 40 casos anuales, 4 de promedio por hospital participante.

Se adjunta una hoja de criterios diagnósticos para SGB (Anexo 3). A diferencia del estudio anterior, en este se sugiere la ampliación de los criterios incluidos en el bloque I para aceptar las

formas atípicas, cervico-faringeas, etc. El síndrome de Fisher se incluirá en las notificaciones.

La valoración causal de la relación entre un antecedente de vacunación y el síndrome se llevará a cabo por el clínico notificante y por personal del Centro Nacional de Epidemiología/Área de Epidemiología Aplicada y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Métodos más específicos podrían utilizarse combinando datos de notificaciones de casos de SGB o sospechas en cada una de las poblaciones vigiladas con las fechas y características de la vacunación administrada a los mismos. Además, si fuera posible (por disponer de denominadores de población vacunada con distintas preparaciones en cada una de las semanas previas, dentro de cada una de las poblaciones generales base) se calculará la razón de casos vacunados y no vacunados, observados y esperados, a partir de la incidencia mensual/estacional descrita en la población total sobre la que se diseñó el sistema y de diversas asunciones de duración de los periodos de incubación post-vacunales o por otros antecedentes infecciosos que pudieran existir. Los cambios en incidencia de SGB son probablemente fenómenos detectables en fases tardías y poco útiles a efectos de reconsideración de las políticas de vacunación.

Los neurólogos participantes, además de identificar y recoger información de los casos incidentes, proporcionarán (a) datos de población población cubierta para atención neurológica por su centro hospitalario por grupos de edad y sexo según se indica en el Anexo 4 (obtenidos o confirmados por epidemiólogos de la CA) y (b) notificarán de forma retrospectiva los casos de síndrome Guillain-Barré de comienzo a partir de 1 Enero de 2009, utilizando la hoja de notificación habitual complementada con los detalles acerca del procedimiento de obtención de esta información tal como consta en el anexo 5. Asimismo se les ha solicitado el establecimiento de contactos con los servicios de pediatría de cada hospital con la finalidad de recoger en la medida de lo posible los casos detectados en menores de 20 años que no hayan sido referidos al servicio de neurología general. La información sobre dichos casos se recogerá de igual manera que para los casos que se detecten en la población adulta. Cada neurólogo participante mantendrá un registro individual de los casos, en papel (Anexo 6), que se entregará al CNE al final de 2011.

En caso de aparición de casos post-vacunales se pondrán en conocimiento del centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y probablemente se iniciaría un estudio más detallado utilizando protocolos ya validados, elaborados por el grupo.

La encuesta epidemiológica (hoja de información al paciente y de consentimiento, formulario de notificación y metodología) será sometida a evaluación por el comité ético del Instituto de Salud Carlos III.

El anexo 7 contiene el listado de centros participantes. El responsable del proyecto se compromete al cumplimiento de su obligación de mantener el secreto de los datos de carácter



personal y de su deber de tratarlos con confidencialidad, y asume, a estos efectos, las medidas de índole técnica, organizativa y de seguridad necesarias para evitar su alteración, pérdida, tratamiento o acceso no autorizado, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y demás legislación aplicable. . Las garantías de confidencialidad y seguridad en almacenamiento de datos de este proyecto en el CNE son las ofrecidas para registros de vigilancia de otras enfermedades de declaración obligatoria. El depósito de copias de seguridad será en armario blindado e ignífugo y los datos de entrada on-line se retiraran a un ordenador libre de acceso en red. El derecho de retracto se efectuara directamente ante el médico notificador, en la unidad de neurología o mediante llamada a J. de Pedro (918222650) o fax (913877815) al CNE.

## **Referencias**

1. Schoenberger LB et al. Guillain Barré syndrome following influenza vaccination in the national influenza immunization program, 1976-1977. Am J Epidemiol 1979;110:105-123.
2. Cuadrado JI et al, Guillain Barré syndrome in Spain, 1985–1996. Epidemiological and public health views. Eur Neurol 2001; 46:83–91.
3. Cuadrado JI et al. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998–1999: the view from a sentinel network of neurologists. Neurol Sci. 2004; 25:57–65

En Madrid a 20 de Noviembre de 2009

Fdo. Jesús de Pedro Cuesta

## Anexo 9

### **VIGILANCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS DE VACUNACIONES ANTIGRIPALES**

#### **Consentimiento Informado para notificación de datos clínicos de interés para Salud Pública.**

Nombre del Hospital: \_\_\_\_\_

Nombre del médico informante: \_\_\_\_\_

Localidad/Provincia: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

#### **Descripción y objetivos de la encuesta epidemiológica**

El **objetivo** de esta encuesta es comprobar que las incidencias de polirradiculitis aguda (PA) por grupos de edad y sexo en una serie de poblaciones españolas durante el periodo 2009-2011 se encuentran en los límites de las esperadas mensualmente a partir de los estudios publicados y que el análisis de los antecedentes no sugieren relación con vacunaciones de gripe estacional o A H1N1.

#### **Posibles beneficios y perjuicios de la participación en el estudio**

-Para la sociedad en general la participación de una persona en este estudio puede permitir la detección rápida de efectos secundarios de la vacunación que podría llevar a modificar las campañas de vacunaciones en marcha.

-La participación en esta encuesta no produce molestias dado que los datos han de formar parte de la historia clínica.

-Los datos recogidos serán comunicados al Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Los datos de carácter personal únicamente serán utilizados por parte de la administración sanitaria para recabar, en su caso, detalles sobre la vacuna recibida, garantizándose que no se utilizarán para ningún otro uso.

#### **Posibles beneficios y perjuicios derivados de los resultados del estudio**

- Para la sociedad en general los resultados de esta encuesta puede permitir: a) un mejor conocimiento de la incidencia de la polirradiculitis aguda y b) mejorar la seguridad de la vacunación antigripal.

- Para las personas participantes los resultados no comportan beneficio ni perjuicio alguno.

#### **Derechos del participante**

El participante tendrá acceso a la modificación y cancelación de datos de carácter personal según la legislación vigente.

#### **Declaraciones y firmas**

-He sido informado adecuadamente de todos los aspectos relacionados con la encuesta. Puedo solicitar la destrucción de mis datos en cualquier momento sin que ello vaya a afectar mi relación con los servicios sanitarios.

-Otorgo mi consentimiento para la notificación prevista a las autoridades sanitarias.

☐ SI

☐ NO

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de 200

El paciente o representante legal: ..... El médico notificante :.....

# Anexo 10

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ. HOJA DE NOTIFICACIÓN

**Nota: rodear con un círculo o especificar la respuesta correspondiente**

Código de centro / nº de caso: /	Notificador:
Iniciales caso: Sexo: 1. <input type="checkbox"/> Varón 2. <input type="checkbox"/> Mujer	Fecha de nacimiento: / / (dd/mm/aaaa)
Fecha de inicio clínico: / / (dd/mm/aaaa)	Fecha de hospitalización: / / (dd/mm/aaaa)

ANTECEDENTES durante los 30 días previos al inicio, excepto para las VACUNACIONES que se recogerán los antecedentes durante los 60 DÍAS PREVIOS AL INICIO, ver reverso)

1. <input type="checkbox"/> Infección (especificar: )	2. <input type="checkbox"/> Cirugía (especificar: )
3. <input type="checkbox"/> Traumatismo (especificar: )	4. <input type="checkbox"/> Medicación (especificar: )
5. <input type="checkbox"/> Vacunación (ver reverso)	6. <input type="checkbox"/> Embarazo o parto (especificar: )
7. <input type="checkbox"/> Sin antecedentes	8. <input type="checkbox"/> Otros (especificar: )

### CLÍNICA

#### Síntomas al comienzo (anamnesis)

- |   |   |
|---|---|
| 1. <input type="checkbox"/> Pérdida de fuerza             | 2. <input type="checkbox"/> Afectación de pares craneales |
| 3. <input type="checkbox"/> Síntomas o signos sensoriales | 4. <input type="checkbox"/> Disfunción S. N. autónomo     |
| 5. <input type="checkbox"/> Ataxia                        | 6. <input type="checkbox"/> Otros:                        |

#### Pérdida de fuerza: localización

- |   |   |
|---|---|
| 1. <input type="checkbox"/> Sin pérdida de fuerza | 2. <input type="checkbox"/> Sólo una extremidad     |
| 3. <input type="checkbox"/> Dos extremidades      | 4. <input type="checkbox"/> Más de dos extremidades |

#### Reflejos osteo-tendinosos

- |  |   |                                      |
|--|---|--------------------------------------|
| 1. <input type="checkbox"/> Arreflexia | 2. <input type="checkbox"/> Hiporreflexia | 3. <input type="checkbox"/> Normales |
|--|---|--------------------------------------|

#### Afectación de pares craneales

- |  |  |
|--|--|
| 1. <input type="checkbox"/> Ausentes     | 2. <input type="checkbox"/> Nervio facial                                      |
| 3. <input type="checkbox"/> Oculomotores | 4. <input type="checkbox"/> Pares que inervan musculatura lingual y deglutoria |
| 5. <input type="checkbox"/> Otros pares: |  |

#### Síntomas o signos sensoriales

- |                                      |                                     |                                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. <input type="checkbox"/> Ausentes | 2. <input type="checkbox"/> Ligeros | 3. <input type="checkbox"/> Moderados |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|

#### Función sistema nervioso autónomo

- |   |  |  |
|---|--|--|
| 1. <input type="checkbox"/> Normal                        | 2. <input type="checkbox"/> Disfunción vesical | 3. <input type="checkbox"/> Disfunción gastro-intestinal |
| 4. <input type="checkbox"/> Alteración del ritmo cardíaco |  | 5. <input type="checkbox"/> Otra:                        |

#### Ataxia

- |   |   |
|---|---|
| 1. <input type="checkbox"/> No            | 2. <input type="checkbox"/> Cerebelosa          |
| 3. <input type="checkbox"/> No explorable | 4. <input type="checkbox"/> Otra (especificar): |

#### Marcha después de una semana del inicio clínico (si procede en el momento de la notificación)

- |  |  |
|--|--|
| 1. <input type="checkbox"/> Camina sin ayuda   | 2. <input type="checkbox"/> Camina con ayuda |
| 3. <input type="checkbox"/> Sólo bipedestación | 4. <input type="checkbox"/> Encamado         |

#### Enfermedades asociadas (y en caso de fallecimiento causa y fecha del mismo)

Especificar:

### LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

1. <input type="checkbox"/> No obtenido	2. <input type="checkbox"/> Punción, fecha: / / (dd/mm/aaaa)
Proteínas totales en LCR: mg / L; Leucocitos: / mm <sup>3</sup>	

### TRATAMIENTO

1. <input type="checkbox"/> Plasmaféresis	2. <input type="checkbox"/> Inmunoglobulinas	3. <input type="checkbox"/> Esteroides
4. <input type="checkbox"/> Ventilación mecánica	5. <input type="checkbox"/> Otros:	

#### Teléfonos de contacto:

1. Para errores de transmisión:
2. Para discusión de caso y datos adicionales:

VACUNACIONES recibidas en los 60 días previos al inicio

Vacuna Pandémica Gripe A N1H1: ☐

Nombre comercial (especificar: )

Lugar o centro de vacunación (especificar: )

Primera dosis    fecha:    /    /    (dd/mm/aaaa)    N° de lote:

Segunda dosis    fecha:    /    /    (dd/mm/aaaa)    N° de lote:

Vacuna gripe estacional: ☐

Nombre comercial (especificar: )

Lugar o centro de vacunación (especificar: )

Fecha de vacunación:    /    /    (dd/mm/aaaa)    N° de lote:

Otras vacunas: ☐

Nombre comercial (especificar: )

Lugar o centro de vacunación (especificar: )

Fecha de vacunación:    /    /    (dd/mm/aaaa)    N° de lote:

Nombre comercial (especificar: )

Lugar o centro de vacunación (especificar: )

Fecha de vacunación:    /    /    (dd/mm/aaaa)    N° de lote:

EVOLUCIÓN A LAS CUATRO SEMANAS

**Confirmación del diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré**

1. ☐ No

2. ☐ Sí, basado en:

a) ☐ Evolución clínica

b) ☐ LCR

c) ☐ ENG/EMG

d) ☐ Evidencia serológica de agentes infecciosos específicos

e) ☐ Exclusión de otras causas

3. Comentarios:

# Anexo 11

## **EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS CASOS**

La evaluación clínica (tanto para casos de 2009 en forma retrospectiva como de sospechas, previa a la notificación objeto de este estudio) requiere competencia en asistencia clínica neurológica por parte del investigador y examen directo del caso o revisión de la historia clínica del mismo aplicando los criterios diagnósticos del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS).

### **CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE**

Resumen de los especificados en: Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1978; 3: 565-566

#### **I. Características necesarias para el diagnóstico**

- A. Debilidad motora progresiva de más de un miembro. Su grado varía desde debilidad mínima de las piernas, con o sin ataxia ligera, hasta la parálisis total de los músculos de las cuatro extremidades, tronco, pares bajos, facial y oculomotores.
- B. Arreflexia (pérdida de reflejos miotáticos). La arreflexia total es la norma, aunque es suficiente la arreflexia distal con hiporreflexia clara del bíceps y los reflejos rotulianos si el resto de características son consistentes.

#### **II. Características que apoyan fuertemente el diagnóstico (se citan los encabezamientos exclusivamente)**

##### **A. Características clínicas (en orden de importancia)**

- 1. Progresividad
- 2. Simetría relativa
- 3. Síntomas o signos sensoriales moderados
- 4. Afectación de pares craneales
- 5. Recuperación
- 6. Disfunción de SN autónomo
- 7. Ausencia de fiebre al inicio de manifestaciones neurológicas

(Rasgos variables)

Fiebre al comienzo. Alteraciones sensoriales severas con dolor. Progresión lenta. Detención de progresión o regreso de síntomas. Mínima y transitoria afectación de micción. Afectación central, ejemplo ataxia.

##### **B. Patrón de líquido cefalorraquídeo**

- 1. Proteínas. Se elevan en la primera semana o muestran tendencia a elevarse en sucesivas punciones lumbares.
- 2. Células. Diez o menos leucocitos mononucleares por mm<sup>3</sup>

(Rasgos variables)

Proteínas normales o pleocitosis mononuclear de 11 a 50 por mm<sup>3</sup>

##### **C. Características electrofisiológicas**

Disminución de la velocidad de conducción, aumento de latencias distales, respuesta ondas F (pueden estar presentes hasta en el 80% de los casos aunque lo hagan después de varias semanas)

#### **III. Rasgos poco compatibles con el diagnóstico:**

- 1. Marcada y persistente asimetría de reflejos
- 2. Trastorno de micción o defecación persistente
- 3. Más de 50 leucocitos mononucleares por mm<sup>3</sup> en LCR
- 4. Presencia de polimorfonucleares en LCR
- 5. Nivel sensitivo

#### **IV. Criterios de exclusión:**

- 1. Historia de exposición a disolventes orgánicos, n-hexano y metil-butil-cetonas (pintores y adicción a inhalar pegamentos)
- 2. Porfiria
- 3. Difteria
- 4. Intoxicación por plomo
- 5. Síndrome sensorial puro
- 6. Diagnóstico firme de otros trastornos ocasionalmente confundidos con PA como: neuropatías tóxicas (por ejemplo, nitrofurantoína, dapsona, organofosforados), botulismo, parálisis funcionales, etc.

## Anexo 12

### **DATOS DE POBLACIÓN A ESTUDIO**

**Centro:** \_\_\_\_\_

**Departamento:** \_\_\_\_\_

**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Telefax:** \_\_\_\_\_

#### **Area geográfica del estudio**

Nombre de la ciudad o región: \_\_\_\_\_

Caracter rural o urbano: \_\_\_\_\_ Comentario \_\_\_\_\_

### **COMPOSICIÓN DE LA POBLACION ESTUDIADA**

Edad	Población al comienzo del periodo Especificar fecha si distinta a 1 enero 2009 _____			Población al final del periodo Especificar fecha o año si distinto a 31 diciembre 2011: _____		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
0- 9						
10-19						
20-29						
30-39						
40-49						
50-59						
60-69						
70-79						
80-89						
90-99						
+100						
Total						

En caso de existencia de cambios bruscos de la población en estudio (por ejemplo por modificaciones de la asignación de poblaciones asistidas a la institución citada) en determinados momentos, especifíquense. Reprodúzcase la página si es necesario.